Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isofluran (Sedaconda®)

Sedana Medical Germany GmbH

Modul 4 A

Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.01.2022

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **10**
Abkürzungsverzeichnis **14**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **17**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 18
4.2 Methodik 24
4.2.1 Fragestellung 24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 27
4.2.3 Informationsbeschaffung 30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 36
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika 37
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte 39
4.2.5.3 Meta-Analysen 52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 61
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 64
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 65
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 77
4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität – RCT 78

4.3.1.3.2 Endpunkt Morbidität: Sedierungstiefe – RCT 84
4.3.1.3.3 Endpunkt Morbidität: Zeit bis zum Erwachen – RCT 89
4.3.1.3.4 Endpunkt Morbidität: Schmerz – RCT 94
4.3.1.3.5 Endpunkt Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe – RCT 97
4.3.1.3.6 Endpunkt Morbidität: Rescue-Therapie zur Sedierung – RCT 102
4.3.1.3.7 Endpunkt Morbidität: Atmung während der Sedierung – RCT 105
4.3.1.3.8 Endpunkt Morbidität: Beatmung – RCT 109
4.3.1.3.9 Endpunkt Morbidität: Organversagen – RCT 114
4.3.1.3.10 Endpunkt Morbidität: Delir – RCT 118
4.3.1.3.11 Endpunkt Morbidität: Koma – RCT 122
4.3.1.3.12 Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur Extubation – RCT 127
4.3.1.3.13 Endpunkt Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation – RCT 130
4.3.1.3.14 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT 135
4.3.1.3.15 Subgruppenanalysen – RCT 141
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 156
4.3.2 Weitere Unterlagen 156
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 156
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 156
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 157
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 157
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 157
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 160
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 160
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 160
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 160
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 161
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 162
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 162
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 163
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 164
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 164
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 164
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 165
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 165
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 165
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 166
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 166
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 167
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 167
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 168
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 178

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 178
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 178
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 179
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 179
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 179
4.6 Referenzliste 181
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 187
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 191
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 193
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 196
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 285
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 296
Anhang 4-G : Weitere Analysen 324
Mortalität: Gesamtüberleben 324
Morbidität: Sedierungstiefe 331
Morbidität: Zeit bis zum Erwachen 332
Morbidität: Schmerz 345
Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe 347
Morbidität: Rescue-Therapie zur Sedierung 349
Morbidität: Atmung während der Sedierung 350
Morbidität: Beatmung 352
Morbidität: Organversagen 359
Morbidität: Delir 361
Morbidität: Koma 362
Morbidität: Zeit bis zur Extubation 364
Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation 371
Unerwünschte Ereignisse 378

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ergebniszusammenfassung SED001 20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens 28
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Isofluran 69
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Isofluran 71
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-12: Exposition gegenüber der Studienmedikation – RCT SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Mortalität - RCT 81
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Morbidität: Sedierungstiefe - RCT 84
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sedierungstiefe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt mittlerer RASS-Score während der Studiensedierung (deskriptiv dargestellt) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ... 87
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zum Erwachen – RCT ... 89
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zum Erwachen – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ... 91
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität: Schmerz – RCT ... 94
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Schmerz – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz, BPS-Gesamtscore aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ... 95
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe – RCT .. 97
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. .. 99
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ... 100
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität: Rescue-Therapie – RCT ... 102
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Rescue-Therapie – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Rescue-Therapie zur Sedierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ... 103
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität: Atmung während der Sedierung – RCT 105
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Atmung während der Sedierung – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Atmung während der Sedierung, bewertet durch den Modus des Beatmungsgeräts, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ... 106
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität: Beatmung – RCT ... 109
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Beatmung – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 110
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ... 111
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ... 112
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität: Organversagen – RCT ... 114

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Organversagen – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 116
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Morbidität: Delir – RCT 118
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Delir – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Tage ohne Delir aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 120
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Morbidität: Koma – RCT 122
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Koma – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung im Koma-Status, gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 124
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Tage ohne Koma aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 124
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur Extubation – RCT 127
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur Extubation – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 128
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation – RCT 130
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 132
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 133
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse - RCT 135
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, Überblick, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 137
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 138
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 139

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse nach höchstem Schweregrad aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 140
Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 142
Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SED001 144
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 147
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 149
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 150
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 151
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 153
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155
Tabelle 4-74: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156
Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 157
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 158
Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 158
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 159
Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 159
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 161
Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 162
Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 162
Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 163
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 165
Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 165
Tabelle 4-86: Ergebniszusammenfassung SED001 170

Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 178
Tabelle 4-88: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT 188
Tabelle 4-89: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE - RCT 189
Tabelle 4-90: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT 190
Tabelle 4-91: Suche in clinicaltrials.gov - RCT 191
Tabelle 4-92: Suche in EU-CTR - RCT 191
Tabelle 4-93: Suche in WHO-ICTRP - RCT 192
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SED001 285
Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SED001 297
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 324
Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 331
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 331
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 332
Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schmerz, BPS-Gesamtscore aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 345
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 347
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inotropische/vasopressorische Agens aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 349
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Rescue-Therapie zur Sedierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 349
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fähigkeit zur erfolgreichen Atmung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 350
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 352
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 359

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im SOFA Score im Vergleich zu Baseline aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 359
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tage ohne Delir aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 361
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 362
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tage ohne Koma aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 363
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 364
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 371
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 377
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Jegliche unerwünschte Ereignisse aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 378
Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 379
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 379

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 83

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 92

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 93

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 112

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 129

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 133

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 148

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Subgruppe geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 149

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 152

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 153

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Subgruppe Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 154

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Subgruppe Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Abbildung 4-15: Flow Chart gemäß CONSORT für die Studie SED001..... 295

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 325

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Altersgruppe 65 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 326

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 327

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 328

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 329

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 330

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 334

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Altersgruppe 65 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 335

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 336

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 337

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 338

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 339

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 340

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Altersgruppe 65 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 341

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 342

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 343
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 344
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 345
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 353
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Altersgruppe 64 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 354
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 355
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 356
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 357
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 358
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 365
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Altersgruppe 65 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 366
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 367
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 368
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 369
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 370

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 372

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Altersgruppe 65 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 373

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 374

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 375

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 376

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel. 377

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACD	Anaesthetic Conserving Device
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-Nutzen V	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANOVA	Varianzanalyse (Analysis of Variance)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BPS	Behavioral Pain Scale
CAM-ICU	Konfusions-Bewertungsmethode für Intensivtherapiestationen (confusion assessment method for Intensive Care Units)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAS-Leitlinie	S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation
ICP	Intracranial Pressure
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITS	Intensivtherapiestation
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean)

Abkürzung	Bedeutung
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MS	Mittleres Abweichungsquadrat (Mean Square)
MTC	Mixed Treatment Comparison
NAVA	Neurally Adjusted Ventilatory Assist
n.b.	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risiko-Differenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SDS	Scandinavian Development Services
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSRE	Probengröße-Neuschätzung (Sample Size Re-Estimation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-emergent Adverse Events
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

Abkürzung	**Bedeutung**
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel dieses Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sedaconda® mit dem Wirkstoff Isofluran im Anwendungsgebiet „Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie“ (1).

Sedaconda darf nur bei intubierten oder tracheotomierten Patienten mit gesicherten Atemwegen angewendet werden (1). Eine mechanische Beatmung im Sinne des Anwendungsgebiets ist somit als invasive Beatmung zu verstehen.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Isofluran wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse) dargestellt.

Gemäß Festsetzung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin (2). In der zulassungsrelevanten Studie SED001 wurde inhalativ verabreichtes Isofluran mit intravenös verabreichtem Propofol verglichen. Propofol ist entsprechend der Leitlinienempfehlung typischerweise die erste Option zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie, wie aus den Standardarbeitsanweisungen (SOPs) einer Vielzahl von Kliniken in ganz Deutschland hervorgeht (3-22). Somit stellt Propofol im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie dar. Die Studie SED001 ist daher für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda) relevant.

Datenquellen

Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie SED001 beantwortet, einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie zum Vergleich von Isofluran mit Propofol für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während einer intensivmedizinischen Behandlung. Die Studie SED001 ist eine der größten randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die im Anwendungsgebiet der Sedierung invasiv/mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie jemals durchgeführt wurden (23). Die Studie fand vornehmlich in Deutschland statt und bildet daher den deutschen Versorgungskontext unmittelbar ab.

Um weitere relevante Studien und Publikationen zu identifizieren, die zur Beurteilung des Zusatznutzens von Isofluran (Sedaconda) geeignet sind, erfolgte eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) sowie eine Suche in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) und ergänzend im Clinical-

Data-Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS). Die Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde ebenfalls nach geeigneten Daten durchsucht. Dabei konnten keine weiteren RCT identifiziert werden, die für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda) relevant sind.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von Studien, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind, sind in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 zusammenfassend dargestellt. Es wurde ausschließlich nach randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) gesucht, da RCTs höchste Ergebnissicherheit gewährleisten und die höchste Evidenzstufe gemäß 5. Kapitel, § 5 Abs. 6 der Verfahrensordnung des G-BA haben (24). Mit SED001 liegt eine relevante RCT vor.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der verfügbaren Unterlagen (Studienprotokolle, statistische Analysepläne, Studienberichte, im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierte Quellen) vorgenommen und in Anhang 4-F dokumentiert.

Zur Bewertung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene für die RCT SED001 wurden die Faktoren Studiendesign (Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler), ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige möglicherweise verzerrende Aspekte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig oder hoch eingestuft.

In einem weiteren Schritt wurde die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden die Verblindung der Endpunkterheber, die Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige möglicherweise verzerrende Aspekte bewertet. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde jeweils als niedrig oder hoch eingestuft.

Design und Methodik der Studie SED001 wurde nach den Vorgaben der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements beschrieben. Eine ausführliche Darstellung der Studie befindet sich in Anhang 4-E.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda) wird die Studie SED001 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design mit zwei Behandlungsarmen (Isofluran und Propofol). Die RCT SED001 entspricht der Evidenzstufe 1b.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Isofluran (Sedaconda) werden im Folgenden die Ergebnisse der RCT SED001 für die patientenrelevanten Endpunkte in den Domänen

Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse) zusammengefasst und bewertet (s. Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Ergebniszusammenfassung SED001

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

Endpunkt	Isofluran vs. Propofol Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Zusatz-nutzen
Morbidität: Beatmung		
Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung	Median: 2,07 Tage vs. 2,00 Tage HR = 1,04 [0,76; 1,41]; p = 0,8137	Kein Zusatz-nutzen belegt
Anteil beatmungsfreie Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung	SMD = 0,04 [−0,21; 0,29]	
Morbidität: Organversagen		
Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline (LOCF), Mittelwert	SMD = −0,06 [−0,35; 0,23]	Kein Zusatz-nutzen belegt
Morbidität: Delir		
Tage ohne Delir, Mittelwert	RR = n.b.[b] OR = 1,22 [0,74; 1,99]; p = 0,4309	Kein Zusatz-nutzen belegt
Morbidität: Koma		
Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 24 Stunden	SMD = −0,22 [−0,51; 0,07]	Kein Zusatz-nutzen belegt
Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 48 Stunden	SMD = −0,03 [−0,40; 0,34]	
Tage ohne Koma, Mittelwert	RR = n.b.[b] OR = 1,41 [0,89; 2,22]; p = 0,1453	
Morbidität: Zeit bis zur Extubation		
Zeit bis zur Extubation	Median: 0,50 h vs. 0,67 h HR = 1,29 [0,86; 1,93]; p = 0,2124	Kein Zusatz-nutzen belegt
Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation		
Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung	Median: 8,31 Tage vs. 9,50 Tage HR = 1,22 [0,88; 1,69]; p = 0,2303	Kein Zusatz-nutzen belegt
Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung	SMD = 0,12 [−0,13; 0,37]	
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	71/150 (47,3 %) vs. 53/151 (35,1 %) RR = 1,37 [1,04; 1,80]; p = 0,0279	Kein Zusatz-nutzen belegt
Schwerwiegende UE	9/150 (6,0 %) vs. 6/151 (4,0 %) RR = 1,52 [0,53; 4,36]; p = 0,4162	
Schwere UE	11/150 (7,3 %) vs. 7/151 (4,6 %) RR = 1,59 [0,61; 4,17]; p = 0,3312	
UE, die zum Therapieabbruch führten	3/150 (2,0 %) vs. 0/151 (0,0 %) RR = n.b.[b]; OR = n.b.[b]	

BPS: Behavioral Pain Scale; GCS: Glasgow Coma Score; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-trreat; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (Least-Square Mean Difference); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference); SOC: System Organ Class; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UE: Unerwünschte Ereignisse

a: Da die Annahme der Proportional Hazards für die Analyse zu 24 Stunden verletzt ist, sollten die Schätzer mit Vorsicht interpretiert werden.

b: Modell ist nicht konvergiert.

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) bietet Isofluran als inhalativ verabreichter Wirkstoff wesentliche Vorteile gegenüber intravenös verabreichten Sedativa. Diese liegen insbesondere in einem schnellen Wirkungseintritt, einem raschen Erwachen nach Reduktion der Dosierung und einer daraus resultierenden guten Steuerbarkeit der Sedierungstiefe. Bereits vor der Zulassung von Sedaconda wurde Isofluran im *Off-label-use* für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie eingesetzt und hierfür in den relevanten Leitlinien empfohlen (3, 25-27). Mit Sedaconda ist Isofluran jetzt für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie zugelassen.

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

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie SED001 zeigen im bedeutsamen Morbiditätsendpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 Stunden einen numerischen, obgleich nicht signifikanten Vorteil und zum Zeitpunkt 48 Stunden einen bedeutenden, statistisch signifikanten Vorteil von Isofluran. Daraus lässt sich zusammengenommen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten, da der Vorteil nicht zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant war. Die Verstärkung des Vorteils von Isofluran über die Zeit könnte darauf zurückzuführen sein, dass intravenös verabreichte Sedativa wie Propofol zu pharmakodynamischen und/oder pharmakokinetischen Veränderungen im Rahmen der kritischen Erkrankung (höhere Verteilungsvolumina, veränderte Proteinbindung und verlängerte kontext-sensitive und Eliminations-Halb-

wertszeit) und dadurch zu verlängerten Aufwachzeiten führen können (28, 29). Isofluran wird im Gegensatz zu intravenös verabreichten Sedativa wie Propofol im Wesentlichen über die Lunge eliminiert und kaum verstoffwechselt, sodass das Risiko pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Veränderungen mit Isofluran minimiert wird (1, 30). Der Vorteil von Isofluran im Endpunkt Zeit bis zum Erwachen ist klinisch bedeutsam und unmittelbar patientenrelevant, da ein rasches Erwachen ein schnelles Wiedererlangen des vollständigen Bewusstseins und der Interaktionsfähigkeit des Patienten mit seiner Umgebung bedeutet und dadurch eine aktive Teilnahme am Gesundungsprozess wieder möglich wird (3).

In zahlreichen früheren Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass eine inhalative Sedierung der intravenösen Sedierung u.a. bezüglich der Aufwachzeiten (Zeit bis zum Erwachen) überlegen ist (31-37). Dementsprechend wird die inhalative Sedierung mit dem Wirkstoff Isofluran in den relevanten Leitlinien seit dem Jahr 2005 empfohlen (bislang *Off-label-use*) (3, 25-27). Pharmakologisch lässt sich die verkürzte Zeit bis zum Erwachen im Vergleich zu intravenösen Sedativa mit der sehr geringen Metabolisierungsrate von 0,2 % und der raschen Eliminierung des volatilen Wirkstoffs über die Lunge erklären (38). Die Resultate im Morbiditätsendpunkt Zeit bis zum Erwachen aus der hochwertigen RCT SED001 belegen diesen bedeutsamen, signifikanten Vorteil von Isofluran (Sedaconda) gegenüber der intravenösen Standardtherapie Propofol.

In allen anderen Endpunkten zeigten sich keine relevanten und statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Isofluran und Propofol. Damit steht dem signifikanten, bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteil von Isofluran in der Zeit bis zum Aufwachen kein relevanter Nachteil entgegen, auch nicht bei den unerwünschten Ereignissen. Dies bestätigt das günstige Sicherheitsprofil von inhalativem Isofluran, das aus der langjährigen Anwendung zur Allgemeinanästhesie und auch aus dem bisherigen *Off-label-use* für die Sedierung bei mechanisch beatmeten Patienten im intensivmedizinischen Bereich gut dokumentiert und bekannt ist (31-35).

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel dieses Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran im Anwendungsgebiet der Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie (1).

Die Fragestellung wird anhand der Zulassungsstudie SED001 beantwortet, einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie zum Vergleich von Isofluran mit Propofol für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Isofluran wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen dargestellt.

Patientenpopulation: Gemäß der Zulassung von Sedaconda umfasst die Patientenpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung mechanisch beatmete erwachsene Patienten, die im Rahmen einer intensivmedizinischen Behandlung eine Sedierung benötigen (1). Sedaconda darf nur bei intubierten oder tracheotomierten Patienten mit gesicherten Atemwegen angewendet werden (1). Eine mechanische Beatmung im Sinne des Anwendungsgebiets ist somit als invasive Beatmung zu verstehen.

Intervention: Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Intervention ist die inhalative Sedierung mit Isofluran gemäß Fachinformation von Sedaconda (1).

Vergleichstherapie: Die Vergleichstherapie in der Studie SED001 ist die intravenöse (i.v.) Sedierung mit Propofol.

Nach der Festsetzung durch den G-BA im Beratungsgespräch vom 12. April 2021 ist die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin (2).

Der pU folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA, stellt dabei jedoch heraus, dass im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.

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 stellt Propofol im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie dar. Die Studie SED001 ist daher für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda) relevant.

Endpunkte: Zur Nutzenbewertung von Isofluran werden die folgenden, in der Zulassungsstudie SED001 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

- Mortalität: Gesamtüberleben (Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung)
- Morbidität
    - Sedierungstiefe
        - Zeitanteil im *Richmond Agitation and Sedation Scale* (RASS)-Zielintervall
    - Zeit bis zum Erwachen

- Zeit bis zum Erwachen bei den täglichen Sedierungsstopps

- Schmerz
  - Mittlerer *Behavioral Pain Scale* (BPS)-Wert
- Zusätzliche Medikamentengabe
  - Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung
  - Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung
- Rescue-Therapie
  - Anzahl der Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie
- Atmung während der Sedierung
  - Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch den Modus des Beatmungsgeräts
- Beatmung
  - Dauer der ersten mechanischen Beatmungsperiode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung
  - Anteil beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung
- Organversagen
  - Veränderung im *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA)-Score in den sieben Tagen nach Randomisierung
- Delir
  - Delir-freie Tage
- Koma
  - Koma-Status gemessen durch den *Glasgow Coma Score* (GCS)
  - Koma-freie Tage
- Zeit bis zur Extubation
  - Zeit bis zur Extubation
- Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation (ITS)

- Anteil Tage ohne ITS in den 30 Tagen nach Randomisierung
- Zeit bis zur Entlassung aus der ITS in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung

- Nebenwirkungen
  - Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwere UE
  - Schwerwiegende UE
  - UE, die zum Therapieabbruch führten

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SED001 nicht erhoben.

Die Endpunkte und deren Patientenrelevanz sind in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich beschrieben.

Studientypen: Es werden ausschließlich RCTs berücksichtigt. RCTs gewährleisten höchste Ergebnissicherheit und haben die höchste Evidenzstufe gemäß 5. Kapitel, § 5 Abs. 6 der Verfahrensordnung des G-BA (24).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-2 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die systematische Auswahl von Studien im Rahmen der Informationsbeschaffung. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führt zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens

Ein-/Ausschlusskriterium 1: Patientenpopulation
Mechanisch beatmete Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren, die während einer Intensivtherapie eine Sedierung benötigen
Ein-/Ausschlusskriterium 2: Intervention
Sedierung mit Isofluran gemäß Fachinformation von Sedaconda
Ein-/Ausschlusskriterium 3: Vergleichstherapie
Sedierung mit Propofol, Midazolam oder Dexmedetomidin (jeweils i.v.) nach Maßgabe des Arztes
Ein-/Ausschlusskriterium 4: Endpunkte
Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt gemäß Anforderungen der Nutzenbewertung aus mindestens einer der folgenden Nutzendimensionen verfügbar und berichtet: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen
Ein-/Ausschlusskriterium 5: Studientyp
RCT
Ein-/Ausschlusskriterium 6: Studiendauer
Keine Einschränkung
Ein-/Ausschlusskriterium 7: Publikationstyp
Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
Ein-/Ausschlusskriterum 8: Sprache
Deutsch oder Englisch
i.v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Diese Ein-/Ausschlusskriterien spiegeln die Fragestellung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen wider (siehe Fragestellung, Abschnitt 4.2.1).

Patientenpopulation

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst mechanisch beatmete erwachsene Patienten, die während der Intensivtherapie eine Sedierung benötigen. Dies ergibt sich aus dem Anwendungsgebiet von Sedaconda mit dem Wirkstoff Isofluran: „Sedaconda wird zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie angewendet“ (1). Sedaconda darf nur bei intubierten oder tracheotomierten Patienten mit gesicherten Atemwegen angewendet werden (1). Eine mechanische Beatmung im Sinne des Anwendungsgebiets ist somit als invasive Beatmung zu verstehen.

Studien, in denen Patienten anästhesiert, aber nicht sediert werden, bilden das Anwendungsgebiet von Sedaconda nicht ab und werden daher ausgeschlossen.

Intervention

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Intervention ist die Sedierung mit Isofluran gemäß Fachinformation von Sedaconda (1).

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie, eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam oder Dexmedetomidin (jeweils i.v.), entspricht der vom G-BA festgesetzten zVT (2). Studien, in denen eine Sedierung mit einer Kombination dieser Wirkstoffe oder mit einem anderen Wirkstoff durchgeführt wird, werden ausgeschlossen.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung müssen Daten für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorliegen. Dies ergibt sich aus § 5 Abs. 2 Satz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV). Die Daten müssen gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung erhoben und berichtet worden sein und dabei das *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzip berücksichtigen. Studien, für die keine Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt nach den Anforderungen der Nutzenbewertung verfügbar sind, werden ausgeschlossen.

Studientyp

RCTs gewährleisten höchste Ergebnissicherheit und haben die höchste Evidenzstufe gemäß 5. Kapitel, § 5 Abs. 6 der Verfahrensordnung des G-BA (24). Im Sinne der bestverfügbaren Evidenz werden daher werden ausschließlich RCT berücksichtigt. Studien, die keine RCT sind, werden ausgeschlossen.

Studiendauer

Der Fachinformation von Sedaconda sind keine zeitlichen Einschränkungen für die Dauer der Behandlung zu entnehmen (1). Entsprechend werden bezüglich der Dauer der Sedierung und der Dauer der Nachbeobachtung keine Einschränkungen vorgenommen.

Publikationstyp

Es werden nur Publikationen berücksichtigt, die für die Nutzenbewertung relevante Angaben zu Methodik und Ergebnissen in ausreichender Tiefe enthalten: Vollpublikationen, Studienberichte und ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister, nicht jedoch Konferenz-Abstracts. Übersichtsartikel ohne relevante Zusatzinformationen werden ausgeschlossen. Dies entspricht den Anforderungen des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (39).

Sprache

Es werden nur Quellen in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt. Gemäß Leitfaden des G-BA zur Dossiererstellung und -einreichung können dem Dossier Dokumente in deutscher oder englischer Sprache beigefügt werden (40).

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Suche in MEDLINE erfolgte über das Portal pubmed.gov, die Suche in EMBASE über embase.com (Elsevier-Verlag), die Suche in CENTRAL über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley-Verlages. Für jede Datenbank wurde jeweils eine an die Syntax der einzelnen Datenbanken angepasste Suchstrategie entwickelt und eingesetzt, um Studien zu identifizieren, die zur Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran (Sedaconda) geeignet sind. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Für die Suche in MEDLINE und EMBASE wurde jeweils der validierte Filter für RCT nach Wong (41) verwendet.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wurde in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP (WHO) durchgeführt, jeweils mittels der in Anhang 4-B dargestellten Suchstrategie. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Entsprechend den Vorgaben wurde nach der Selektion geeigneter Studien eine Suche im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt, um Einträge mit Ergebnisberichten zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde im Anschluss an die bibliografische Literatur-recherche und Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken durchgeführt, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu den bereits identifizierten Studien in die Bewertung einfließen.

Es wurden keine für das Anwendungsgebiet von Isofluran (Sedaconda) relevanten, durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren identifiziert. Am 13.07.2011 begann ein Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Dexmedetomidin (Handelsname Dexdor®) von der Firma Orion Corporation auf dem therapeutischen Gebiet der anderen Hypnotika und Sedativa.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die Beschlussfassung erfolgte am 18.08.2011. Dexmedetomidin wurde von der Nutzenbewertung nach §35a Abs. 3 SGB V freigestellt, da die zu erwartenden Ausgaben des Fertigarzneimittels für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) als geringfügig erachtet wurden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Publikationen wurden in zwei Schritten bewertet. Zunächst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und sofern vorhanden des Abstracts beurteilt. Treffer, die aufgrund der in Tabelle 4-2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft wurden, wurden ausgeschlossen, darunter auch Konferenz-Abstracts. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes im Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht.

Die in der Studienregistersuche gefundenen Registereinträge wurden um Dubletten bereinigt und anschließend unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) beurteilt; nötigenfalls wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*

– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der verfügbaren Unterlagen (Studienprotokolle, statistische Analysepläne, Studienberichte, im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierte Quellen) gemäß den oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und in Anhang 4-F dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung von Design und Methodik der RCT SED001 wurde anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements vorgenommen (42). Eine ausführliche Darstellung der Studie findet sich in Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der zulassungsrelevanten Studie SED001 zu Studienbeginn erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Alter (Jahre)
    - Mittelwert mit Standardabweichung; Median; Minimum, Maximum
    - Altersgruppe (18 – 64 Jahre, 65 – 84 Jahre, 85 Jahre und älter): Anzahl und Anteil
- Geschlecht
    - männlich, weiblich: Anzahl und Anteil
- Ethnie
    - Kaukasisch, Schwarz bzw. Afro-amerikanisch: Anzahl und Anteil
- Körpergröße (cm)
    - Mittelwert mit Standardabweichung; Median; Minimum, Maximum
- Körpergewicht (kg)
    - Mittelwert mit Standardabweichung; Median; Minimum, Maximum
- Body-Mass-Index (kg/m²)
    - Mittelwert mit Standardabweichung; Median; Minimum, Maximum
- Region
    - Deutschland, Slowenien: Anzahl und Anteil

- Zeit, die der Patient zum Studienstart auf der Intensivtherapiestation (ITS) verbracht hatte (Stunden)
    - Mittelwert mit Standardabweichung; Median; Minimum, Maximum
- Zeit am Beatmungsgerät bei Studienstart (Stunden)
    - Mittelwert mit Standardabweichung; Median; Minimum, Maximum
- Verschriebene Zielsedierungstiefe (RASS):
    - −4, −3, −2, −1: Anzahl und Anteil

Außerdem werden die folgenden Patientencharakteristika dargestellt:

- Hauptgrund für die Aufnahme in die ITS
    - Medizinisch, Neurochirurgisch, Chirurgisch, Trauma: Anzahl und Anteil
- Typ der Aufnahme
    - Aufnahme als Notfall, Geplante Aufnahme: Anzahl und Anteil
- Infektion bei der Aufnahme
    - Nein, Ja: Anzahl und Anteil
- Exposition gegenüber der Studienmedikation:
    - Expositionsdauer (bis zu 12 h, > 12 h bis 24 h, > 24 bis 36 h, > 36 bis 48 h, > 48 h): Anzahl und Anteil
    - Exposition, Gesamtdosis (Isofluran: in mL, Propofol: in mg): Mittelwert mit Standardabweichung; Median; Minimum, Maximum
    - Exposition, Dosisintensität über die gesamte Sedierungsdauer (Isofluran: in mL/h, Propofol: in mL/h/kg): Mittelwert mit Standardabweichung; Median; Minimum, Maximum

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

- Mortalität: Gesamtüberleben (Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung)
- Morbidität
  - Sedierungstiefe
    - Zeitanteil im *Richmond Agitation and Sedation Scale* (RASS)-Zielintervall
    - Mittlerer RASS-Socre während der Studiensedierung (deskriptiv dargestellt)
  - Zeit bis zum Erwachen
    - Zeit bis zum Erwachen bei den täglichen Sedierungsstopps
  - Schmerz
    - Mittlerer *Behavioral Pain Scale* (BPS)-Wert
  - Zusätzliche Medikamentengabe
    - Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung
    - Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung
  - Rescue-Therapie
    - Anteil der Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie
  - Atmung während der Sedierung
    - Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch den Modus des Beatmungsgeräts
  - Beatmung
    - Dauer der ersten mechanischen Beatmungsperiode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung
    - Anteil beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung

- Organversagen
  - Veränderung im *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA)-Score im Vergleich zu Baseline in den sieben Tagen nach Randomisierung
- Delir
  - Tage ohne Delir
- Koma
  - Veränderung im Koma-Status, gemessen durch den *Glasgow Coma Score* (GCS)
  - Tage ohne Koma
- Zeit bis zur Extubation
- Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation (ITS)
  - Zeit bis zur Entlassung aus der ITS in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung
  - Anteil Tage ohne ITS in den 30 Tagen nach Randomisierung

- Nebenwirkungen
  - Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) (ergänzend dargestellt), insgesamt sowie nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)
  - Schwere UE, insgesamt sowie nach MedDRA-SOC und -PT
  - Schwerwiegende UE, insgesamt sowie nach MedDRA-SOC und -PT
  - UE, die zum Therapieabbruch führten, insgesamt sowie nach MedDRA-SOC und -PT (deskriptiv dargestellt)
  - UE nach höchstem Schweregrad (deskriptiv dargestellt)

Mortalität

Mortalität: Todesfälle

Operationalisierung und Validität

Die Mortalität in der Studie SED001 wird anhand der aufgetretenen Todesfälle in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung dargestellt. Zu beachten ist, dass die Studienbehandlung für 48 ± 6 h erfolgte. Die Mortalität wurde somit weit über den Behandlungszeitraum hinaus verfolgt.

Patientenrelevanz

Wenn eine mechanische Beatmung erforderlich wird, ist das Leben des Patienten zumeist akut bedroht (43). Das Überleben eines solchen schwer kranken Patienten unter und nach einer Sedierung bei mechanischer Beatmung während der Intensivtherapie ist direkt patienten-relevant.

Morbidität

Morbidität: Sedierungstiefe

Operationalisierung und Validität

Unter der Sedierung wird eine Dämpfung von Funktionen des zentralen Nervensystems (ZNS) 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) (44-46). Die RASS ist eine Skala mit 10 Stufen, die von aggressivem Verhalten (RASS +4) bis zu Koma/Narkose (RASS −5) reicht.

Die Sedierungstiefe wird anhand des Zeitanteils im RASS-Zielintervall operationalisiert (Anteil der Zeit, über die die verschriebene Sedierungstiefe (RASS −1 bis −4) ohne Einsatz einer Rescue-Therapie aufrechterhalten wurde). Mithilfe des Zeitanteils im RASS-Zielintervall werden die Effizienz und die Angemessenheit der Sedierung überprüft. Die Analyse zum Zeitanteil im RASS-Zielintervall, bestimmt anhand der Per-Protocol-Population, war der primäre Endpunkt in der Studie SED001. Der Endpunkt wird sowohl auf Basis der ITT-Population als auch auf Basis der Per-Protocol-Population dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Sedierungstiefe wird mit Hilfe des RASS-Scores bewertet, welcher die Ansprechbarkeit und die Reaktionsfähigkeit auf eine physische Stimulation misst (3). Die Einschätzung des Agitations- und Sedierungszustands durch Bewertung der Ansprechbarkeit und der Reaktions-fähigkeit auf eine physische Stimulation gibt einen Hinweis auf die psychische Funktion und die Atemtätigkeit. Dies ist direkt patientenrelevant, weil davon die Teilnahme am Gesundungs-prozess sowie die Mitarbeit bei der Mobilisation und Krankengymnastik abhängen. Eine adäquate Sedierungstiefe sowie eine gute Steuerbarkeit der Sedierung sind ebenfalls direkt patientenrelevant, da sie das Erleben des Patienten direkt beeinflussen und da sowohl eine zu

leichte Sedierung wie auch eine zu tiefe Sedierung ernsthafte gesundheitliche Komplikationen nach sich ziehen können. Diese Komplikationen können in Form von Tachykardien, hypertensiven Krisen, Myokardischämie als auch verlängertem Koma, Depressionen und Angststörungen auftreten (47-51).

Morbidität: Zeit bis zum Erwachen

Operationalisierung und Validität

Eine tägliche Unterbrechung der Sedierung mechanisch beatmeter Patienten kann die Dauer der Beatmung und die Aufenthaltsdauer auf der ITS insgesamt reduzieren (52). In der Studie SED001 wurde die Sedierung täglich gestoppt. Die Zeit bis zum Erwachen wurde bei den täglichen Sedierungsstopps nach 24 h sowie nach 48 h erhoben. Es wurden nur diejenigen Patienten in die Analyse einbezogen, die zum genannten Zeitpunkt (24 h bzw. 48 h) sediert waren und einem Aufwachtest unterzogen werden konnten, denn nur für diese Patienten kann die Zeit bis zum Aufwachen bewertet werden.

Patientenrelevanz

Ein rasches Aufwachen bedeutet ein rasches Wiedererlangen des vollständigen Bewusstseins und der Interaktionsfähigkeit des Patienten mit seiner Umgebung. Eine frühe neurologische Beurteilbarkeit ist entscheidend für den weiteren Gesundungsprozess und/oder Therapieentscheidungen. Sie lässt zeitnah Rückschlüsse auf zerebrale Veränderungen wie Delir, Psychose oder Folgen einer Hypoxie zu. Die aktive Teilnahme an der Intensivtherapie beugt daneben Komplikationen wie verlängerten Beatmungszeiten, Muskelabbau und Barotrauma vor (25). Darüber hinaus kann eine verlängerte Aufwachzeit auf pharmakodynamische und/oder pharmakokinetische Schwierigkeiten mit dem eingesetzten Sedativum, wie z.B. auf eine Wirkstoffakkumulation, hinweisen (28). Daher besitzt die Zeit bis zum Erwachen bei einem Sedierungsstopp eine hohe Patientenrelevanz.

Aufgrund eines Sedierungsstopps und Aufwachversuchs werden weniger Sedativa eingesetzt, was einen pharmakoökonomischen Vorteil darstellt.

Morbidität: Schmerz

Operationalisierung und Validität

Neben der Sedierung wurden die Patienten in SED001 mit Analgetika behandelt (Opiate, vgl. Endpunkt „Zusätzliche Medikamentengabe“). Um eine akzeptable Schmerzerleichterung zu erreichen und aufrechtzuerhalten, ohne eine Übersedierung herbeizuführen, während der Patient nicht kommunizieren konnte, wurde das Schmerzempfinden mit dem mittleren *Behavioral Pain Scale* (BPS)-Wert gemessen. Die BPS umfasst drei Subskalen: Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Gliedmaßen sowie Anpassung an die mechanische Beatmung (Compliance). Jede Subskala wurde bewertet von 1 (keine Reaktion) bis 4 (volle Reaktion). Deshalb reicht der BPS-Wert von 3 (kein Schmerz) bis 12 (maximaler Schmerz) (53). Ein BPS-Wert von 6 oder höher wird als nicht-akzeptabler Schmerz eingestuft (54).

Der BPS-Gesamtscore wurde vor dem Aufwachtest zum Zeitpunkt 24 h Sedierungsdauer, nach dem Aufwachtest zum Zeitpunkt 24 h Sedierungsdauer und über den gesamten Sedierungszeitraum bestimmt.

Patientenrelevanz

Schmerzfreiheit bzw. ein akzeptables Schmerzempfinden ist direkt patientenrelevant. Durch unzureichende analgetische Therapie wird das Outcome des Patienten direkt gefährdet. Schmerz hat eine physiologische, pathophysiologische und eine psychologische Komponente. Über 60 % aller Intensivpatienten geben Schmerzen während ihres Aufenthalts an. Sowohl therapeutische als auch diagnostische und pflegerische Maßnahmen sind mit einem signifikanten Anstieg der Schmerzintensität verbunden (54, 55). Insbesondere für Patienten, die kaum oder gar nicht kommunizieren können, ist die Bestimmung des Schmerzniveaus anhand der validierten BPS von besonderer Bedeutung. Dies geht auch aus der relevanten S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ hervor (3). Sowohl Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Gliedmaßen als auch die Anpassung an die mechanische Beatmung sind Parameter, die das Erleben und das Wohlbefinden des Patienten direkt widerspiegeln.

Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe

Operationalisierung und Validität

Die Studienpopulation von erwachsenen, mechanisch beatmeten Patienten auf der ITS in SED001 verfügte über ein breites Spektrum an Grunderkrankungen, die unterschiedliche Medikamentengaben erforderlich machten. In Bezug auf die Sedierung waren zwei Kategorien besonders relevant und wurden entsprechend erhoben:

- Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung
- Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung (Anteil Patienten, die während der Sedierung eine solche Medikation erhielten)

Patientenrelevanz

Die Vermeidung einer zusätzlichen Medikamentengabe ist direkt patientenrelevant, da jede zusätzliche Medikation eines schwerkranken Patienten auf der ITS den Körper belasten und zu unerwünschten Wechselwirkungen mit weiteren Medikamenten führen kann. Jede zusätzliche Medikation ist ein Hinweis auf eine Verstärkung der Morbidität.

Opiate-Analgetika: Für die Schmerzlinderung und Therapie starker Schmerzen in der Intensivmedizin sind Opiate unverzichtbar, sie weisen aber gleichzeitig ein Abhängigkeitspotential auf. Ein hoher Opiate-Verbrauch zeigt einen hohen behandlungsbedürftigen Schmerz an. Das Ausmaß der Dosierung von Opiaten ist aufgrund der veränderten pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften bei kritisch kranken Patienten bedeutsam, da sie sowohl Einfluss auf die gastrointestinale Motilität und die frühe Spontanisierung am Beatmungsgerät als auch auf die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

hat (56, 57). Einige sedierende Substanzen besitzen co-analgetische Wirkungen und können den Gesamtverbrauch von Opiaten deutlich reduzieren, womit der zusätzlichen Gefahr einer Medikamentenabhängigkeit vorgebeugt wird. Daher können durch Dosisreduktionen von Opiaten patientenrelevante Komplikationen moduliert und Nebenwirkungen vermieden werden.

Inotropische/vasopressorische Agenzien: Inotropische/vasopressorische Agenzien dienen der Kreislaufstabilisierung und werden therapeutisch vor allem bei Einschränkungen der Hämodynamik im Sinne eines Schocks oder beginnenden Schocks eingesetzt. Ein Kreislaufversagen, welches die Gabe inotropischer/vasopressorischer Agenzien notwendig machen würde, ist eine schwerwiegende Komplikation.

Morbidität: Rescue-Therapie

Operationalisierung und Validität

Der Anteil der Patienten, die eine Rescue-Sedierung benötigten, wurde zwischen den Studienarmen von SED001 verglichen. Eine Protokoll-gemäße Rescue-Sedierung bestand beispielsweise in der Gabe von Midazolam als Bolus. Erhoben wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Rescue-Therapie.

Patientenrelevanz

Die Rescue-Sedierung wird benötigt, wenn ein Patient aufgrund einer zu geringen Wirksamkeit der Studiensedierung den RASS-Zielbereich überschreitet. Dies hängt direkt mit dem Erleben des Patienten zusammen. Eine zu leichte Sedierung birgt die Risiken der Entwicklung schwerwiegender Angstzustände, Stress, Delir, respiratorischer oder kardiovaskulärer Komplikationen in Form von Tachykardie/Myokardischämie, eines vermehrten Sauerstoffverbrauchs oder der Entfernung des Beatmungsschlauchs durch den Patienten. Daher ist die Vermeidung einer Rescue-Sedierung direkt patientenrelevant.

Morbidität: Atmung während der Sedierung

Operationalisierung und Validität

Die Atmung während der Sedierung wurde in SED001 operationalisiert, indem die erfolgreiche Atmung durch den Modus des Beatmungsgeräts bewertet wurde. Die Dokumentation des Beatmungsmodus erfolgte alle vier Stunden. Dabei wurden drei Beatmungsmodi unterschieden:

A: Voll kontrollierte mechanische Beatmung ohne Spontanatmungsversuche durch den Patienten.
B: Mechanische Beatmung mit Raum für anhaltende Spontanatmungsversuche durch den Patienten.

C: Nur unterstützende Beatmung wie Atemdruckunterstützung oder *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA) ohne automatisch gegebene Atmungszyklen (außer Sicherheitsbeatmung).

Beatmungsmodus A wird als Versagen der Spontanatmung klassifiziert. Die Beatmungsmodi B oder C werden als erfolgreiche Spontanatmungsversuche eingeordnet. Dargestellt wird der Anteil an Beobachtungen, die als erfolgreiche Spontanatmungsversuche gewertet wurden (B oder C), geteilt durch die Gesamtzahl der Beobachtungen vom Start der Studienmedikation bis zum Ende der Studie.

Patientenrelevanz

Die Atmung ist eine lebensnotwendige Funktion. Eine künstliche Beatmung ist eine Maßnahme im Rahmen der kritischen Erkrankung eines Patienten und kann das Leben eines Patienten ohne Spontanatmung verlängern, stellt aber einen tiefgehenden Eingriff in die körperlichen Funktionen dar, bei dem der lebensnotwendige Gasaustausch in der Lunge maschinell künstlich aufrechterhalten wird. Die Fähigkeit eines Patienten, unter einer Sedierung während einer invasiven Beatmung weitgehend eigenständig zu atmen, ist aufgrund von verbesserter Zwerchfelltätigkeit, niedrigeren Beatmungsdrücken mit weniger Barotrauma, Vorbeugen von Critical-Illness-Polyneuropathie und Muskelschwäche sowie frühzeitigem Weaning direkt patientenrelevant.

Morbidität: Beatmung

Operationalisierung und Validität

Die Beatmung unter der Sedierung wurde in SED001 durch zwei Parameter operationalisiert:

- Dauer der ersten mechanischen Beatmungsperiode in den 30 Tagen nach Randomisierung
- Anteil beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung

Die Dauer der ersten mechanischen Beatmungsperiode wurde in den 30 Tagen nach Randomisierung erhoben. Bei einer Sedierungsdauer von 48 ± 6 h ging die Beobachtungsdauer damit weit über die Interventionsphase hinaus.

Der Anteil beatmungsfreier Tag wurde ebenfalls in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung erhoben. Auch hier ging die Beobachtungsdauer weit über die Interventionsphase von 48 ± 6 h hinaus.

Durch die Erfassung der Dauer der ersten mechanischen Beatmungsperiode sowie des Anteils beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung wird der Morbiditätsendpunkt Beatmung umfassend charakterisiert.

Patientenrelevanz

Die Sedierung dient der Erleichterung und der Reduktion von Nebenwirkungen einer Beatmung. Eine Beatmung in der vorliegenden Indikation ist invasiv und damit ein schwerwiegender Eingriff in die physiologischen Funktionen des Patienten. Der Morbiditätsendpunkt Beatmung, operationalisiert als Beatmungsdauer sowie als beatmungsfreie Tage, ist damit direkt patientenrelevant. Der Bedarf einer Beatmung zeigt eine hohe Morbidität an.

Morbidität: Organversagen

Operationalisierung und Validität

Das Organversagen wurde gemessen und operationalisiert als Veränderung im *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA)-Score in den sieben Tagen nach Randomisierung. Der SOFA-Score dient zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos von Patienten auf der ITS und wird aus sechs Parametern, die jeweils für eine Organ- oder Organsystemfunktion charakteristisch sind, zusammengesetzt (58). Für jedes Organ bzw. Organsystem werden dabei zwischen 0 (normale Funktion) und 4 (massiv eingeschränkte Funktion) Punkte vergeben.

Die betrachteten Organe bzw. Organsysteme mit berücksichtigten Parametern sind

- der Atmungsapparat mit dem Oxygenierungsindex PaO_2/FiO_2 in der Einheit mmHg
- das Blutgerinnungssystem (Koagulation) mit Anzahl der Thrombozyten in der Einheit $10^3/mm^3$
- die Leberfunktion mit dem Bilirubin-Wert in der Einheit µmol/L
- die Nierenfunktion mit dem Kreatininwert in der Einheit µmol/L oder der Urinausscheidung
- das kardiovaskuläre System mit einem mittleren arteriellen Blutdruck von weniger als 70 mmHg oder einer Gabe von Dopamin, Dobutamin, Adrenalin oder Noradrenalin
- sowie die Funktion des ZNS mittels *Glasgow Coma Scale*.

Es handelt sich um anerkannte Parameter zur Bestimmung der Funktion der jeweiligen Organe bei nicht oder nur eingeschränkt kommunikationsfähigen Patienten. Der SOFA-Score wird seit den 1990er Jahren zunehmend verwendet und ist als exploratorischer Endpunkt für Sepsis von der European Medicines Agency (EMA) anerkannt (59).

Patientenrelevanz

Im Rahmen der Bewertung des SOFA-Scores wird die Funktion der Organe bzw. Organsysteme Atmungsapparat, Blutgerinnungssystem (Koagulation), Leber- und Nierenfunktion, kardio-vaskuläres System sowie ZNS erhoben. Das Versagen dieser Organsysteme kann eine

Lebensgefahr anzeigen und ist mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet; daraus ergibt sich eine unmittelbare Patientenrelevanz.

Morbidität: Delir

Operationalisierung und Validität

Der Morbiditätsendpunkt Delir wurde über sieben Tage täglich durch den behandelnden Arzt auf Basis der „*Confusion Assessment"*-Methode für die ITS (CAM-ICU) erhoben (60). Das Instrument CAM-ICU ist auch in der deutschsprachigen Fassung validiert und wird in der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin" empfohlen (25, 61).

Die Bewertung wurde nach Möglichkeit während der täglichen Sedierungsstopps durchgeführt. Bei der CAM-ICU werden vier Merkmale abgefragt. Ein Delir wird diagnostiziert, wenn die Merkmale 1 und 2 sowie mindestens eines der Merkmale 3 und 4 positiv bewertet werden.

Merkmal 1: Akutes Auftreten von Veränderungen des mentalen Status oder schwankender Verlauf.
Merkmal 2: Unaufmerksamkeit.
Merkmal 3: Ungeordnetes Denken.
Merkmal 4: Verändertes Bewusstseinslevel.

Patientenrelevanz

Ein Delir ist eine Erkrankung mit den Leitsymptomen Bewusstseins-, Aufmerksamkeits- und/oder Denkstörung, die akut einsetzt und durch einen fluktuierenden Verlauf gekennzeichnet ist. Die Entwicklung eines Delirs beeinflusst die Aufenthaltsdauer auf der ITS, den Genesungsprozess selbst und die Mortalität des kritisch kranken Patienten. Alle Merkmale, die im Rahmen der Diagnose eines Delirs abgefragt werden, sind direkt patientenrelevant. Auch das Erlebnis eines Delirs ist direkt patientenrelevant. Insgesamt ist der Morbiditätsendpunkt Delir als patientenrelevant anzusehen.

Morbidität: Koma

Operationalisierung und Validität

Die Operationalisierung des Morbiditätsendpunkts Koma erfolgte anhand von zwei Parametern:

- Koma-Status, gemessen durch den *Glasgow Coma Score* (GCS)
- Koma-freie Tage

Bei der Messung des Koma-Status mittels des GCS werden bei den täglichen Sedierungsstopps nach 24 h bzw. nach 48 h drei Bereiche überprüft: das Öffnen der Augen, die verbale Reaktionsfähigkeit sowie die motorische Reaktionsfähigkeit (62). Dabei erreichen die Patienten

je nach Kategorie maximal 4, 5 oder 6 Punkte. Insgesamt werden minimal drei Punkte und maximal 15 Punkte vergeben.

Kategorie: Öffnen der Augen

- Spontan: 4 Punkte
- Auf Aufforderung hin: 3 Punkte
- Bei Schmerzreiz: 2 Punkte
- Kein Öffnen der Augen: 1 Punkt

Kategorie: Verbale Antwort

- Konversationsfähig, orientiert: 5 Punkte
- Konversationsfähig, desorientiert: 4 Punkte
- Einzelworte: 3 Punkte
- Sinnlose Laute: 2 Punkte
- Keine verbale Antwort: 1 Punkt

Kategorie: Beste motorische Antwort

- Bei Aufforderung: 6 Punkte
- Gezielte Abwehrbewegung: 5 Punkte
- Ungezielte Abwehrbewegung: 4 Punkte
- Beugesynergismen: 3 Punkte
- Strecksynergismen: 2 Punkte
- Keine motorische Reaktion: 1 Punkt

Zusätzlich zum GCS wurde die Anzahl der Koma-freien Tage erhoben. Somit wurde der Morbiditätsendpunkt Koma umfassend charakterisiert.

Patientenrelevanz

Ein Koma ist durch einen weitreichenden Verlust der Reaktionsfähigkeit und des Bewusstseins gekennzeichnet. Die bei der Bewertung des Koma-Status überprüften Bereiche sind allesamt patientenrelevant, da sie sowohl die Motorik und damit die Mitarbeit des Patienten als auch die Reaktionsfähigkeit und Kommunikation betreffen. Insgesamt ist der Morbiditätsendpunkt Koma als patientenrelevant anzusehen.

Morbidität: Zeit bis zur Extubation

Operationalisierung und Validität

Die Zeit bis zur Extubation stellt die Zeit dar, in der ein Patient im Studienverlauf intubiert war, endend mit der Extubation. Die Zeit bis zur Extubation wurde nur für die Zeit zwischen dem letzten Sedierungsstopp vor einer erfolgreichen Extubation analysiert.

Patientenrelevanz

Die Intubation erfolgt als ein invasiver Eingriff entweder endotracheal oder durch eine Tracheostomie. Dieser schwerwiegende Eingriff ist durch den Patienten direkt und dauerhaft spürbar und erlebbar. Darüber hinaus ist der Patient während der Intubation über einen Beatmungsschlauch mit einem Beatmungsgerät verbunden und hierdurch selbst bei vollständigem Bewusstsein in seiner Bewegungsfreiheit eingeschränkt. Die Extubation markiert den Zeitpunkt, zu dem die Auslösefaktoren der respiratorischen Insuffizienz beseitigt und die Atemunterstützung zu Normalwerten minimiert werden kann. Aus diesen Gründen ist die Zeit bis zur Extubation direkt patientenrelevant.

Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation

Operationalisierung und Validität

Der Morbiditätsendpunkt Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation (ITS) wurde durch die Datenerhebung zu zwei Parametern operationalisiert.

- Zeit bis zur Entlassung aus der ITS in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung
- Anteil Tage ohne ITS in den 30 Tagen nach Randomisierung

Zum einen wurde die Zeit bis zur Entlassung aus der ITS in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung erhoben, zum anderen wurde der Anteil der Tage, die der Patient nicht auf der ITS verbrachte, in den ersten 30 Tagen nach der Randomisierung erhoben.

Durch die Erfassung des Anteils der Tage ohne ITS sowie der Zeit bis zur Entlassung aus der ITS in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung wurde der Morbiditätsendpunkt Aufenthalt auf der ITS umfassend charakterisiert.

Patientenrelevanz

Ein Aufenthalt auf der ITS impliziert einen akut bedrohten Gesundheitszustand, der direkt patientenrelevant ist.

Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse)

Die Nebenwirkungen werden im vorliegenden Nutzendossier anhand der unerwünschten Ereignisse (UE) bewertet:

- Jegliche UE (ergänzend dargestellt)
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch führten

Die UE werden insgesamt sowie gemäß den Anforderungen der Dossiervorlage nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) dargestellt. Zudem werden die UE nach höchstem Schweregrad deskriptiv dargestellt.

Alle UE wurden als „*Treatment-Emergent Adverse Events*“ (TEAE) erfasst, also als UE, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten, wobei die Zeit ab Beginn der Behandlung bis 24 h nach Ende der Studiensedierung betrachtet wurde. Die Kodierung der UE erfolgte unter Verwendung des medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), Version 20.1, mit Einteilung in die Schweregrade:

- mild (klinische oder diagnostische Beobachtung, keine Behandlung notwendig)
- moderat (minimale, lokale oder nichtinvasive Behandlung angezeigt)
- schwer (Behandlung notwendig).

Patientenrelevanz

Die Bedeutung von UE ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit bzw. der Reversibilität ihrer Symptome. Leichte Abweichungen eines Laborparameters stellen dabei nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar; der Endpunkt „jegliche UE“ wird daher ergänzend dargestellt. Bei schweren und schwerwiegenden UE ist in jedem Fall von einer unmittelbaren Patientenrelevanz auszugehen. Auch ein Behandlungsabbruch aufgrund von UE ist patientenrelevant, da dies mit einem Behandlungsstopp und/oder einer Umstellung der Behandlung einhergeht.

Die Verringerung von Nebenwirkungen wird in § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), im IQWiG-Methodenpapier und auch durch den G-BA als patientenrelevanter therapeutischer Effekt beschrieben (39, 63).

Statistische Methoden

Analysepopulationen

Die Analysen der dargestellten Endpunkte erfolgten je nach Endpunkt anhand der der Per-Protocol-, Sicherheits- oder ITT-Population der Studie SED001.

Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten gemäß der durch die Randomisierung zugeteilten Behandlung. Die Per-Protocol-Population umfasst alle Patienten, bei denen es im Verlauf der Studie nicht zu wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll gekommen war. Die Sicherheits-Population umfasste alle Patienten, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde und für die Nachbeobachtungsdaten verfügbar waren. Alle randomisierten Patienten in SED001 wurden entsprechend der Randomisierung behandelt, sodass die Sicherheits-Population der ITT-Population entspricht.

Analyse binärer Endpunkte

Dargestellt werden jeweils die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen in der Studie SED001 wurden jeweils die Effektmaße Risikodifferenz (RD), Odds Ratio (OR) und relatives Risiko (RR) mit 95-%-KI berechnet, mit p-Wert aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die OR).

Es wurden jeweils verallgemeinerte lineare Modelle mit gemischten Effekten eingesetzt, für die Endpunkte Atmung während der Sedierung (Fähigkeit zur erfolgreichen Atmung), Koma (Tage ohne Koma), Delir (Tage ohne Delir) und Rescue-Therapie zur Sedierung ein verallgemeinertes lineares Modell mit gemischten Effekten und Messwiederholungen mit Behandlungsgruppe, Erhebungszeitpunkt und Interaktion zwischen diesen beiden Parametern als feste Effekte und Zentrum als Zufallseffekt. Für den Endpunkt Inotropisches/vasopressorisches Agens wurde der Zentrumseffekt als Zufallseffekt ausgeschlossen.

Für die Endpunkte Delir (Tage ohne Delir) und Koma (Tage ohne Koma) wurde mit fehlenden Werten wie folgt umgegangen: Bei unbekanntem Status wegen Entlassung wurde mit dem letzten verfügbaren Wert imputiert (Last Observation Carried Forward, LOCF). Wenn ein Patient auf der Intensivtherapiestation verstorben ist, wurde der Rest der Nachbeobachtungszeit (7 Tage) als Tage mit Delir bzw. Koma imputiert.

Analyse metrisch skalierter Endpunkte

Für jede Behandlungsgruppe wurde jeweils der Kleinste-Quadrate-Mittelwert (LS-MW) mit Standardfehler (SD) und 95-%-KI ermittelt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurden die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit 95-%-KI und p-Wert sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g mit 95-%-KI berechnet. Hierfür wurde jeweils ein gemischtes Modell verwendet, für die Endpunkte Zusätzliche Medikamentengabe (Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung) und Schmerz (BPS-Gesamtscore) mit Behandlung als festem und Zentrum als Zufallseffekt, für den Endpunkt Organversagen (Veränderung im SOFA-Score) mit Behandlung und SOFA-Score zu Baseline, Tag und Interaktion zwischen Tag und Behandlung als festen Effekten und Zentrum

als Zufallseffekt. Für die Auswertung des Endpunkts Organversagen (Veränderung im SOFA-Score) wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert.

Time-to-Event (TTE)-Analysen

Die Time-to-Event-Analysen erfolgten nach der Kaplan-Meier-Methode, dargestellt wird die mediane Zeit mit 95-%-KI, zudem wird jeweils eine Kaplan-Meier-Kurve gezeigt. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie SED001wurden die Hazard Ratio (HR) sowie der p-Wert ermittelt. Hierfür wurde jeweils ein Cox-Modell verwendet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung erfolgte die Berechnung der HR und des p-Wertes über ein Cox-Modell adjustiert für Zentrum und SAPS-Score bei Baseline. Die Analyse basiert auf allen Patienten mit vollständiger Datenmatrix (Behandlungsgruppe, Zentrum, SAPS-Score bei Baseline).

Für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen erfolgte die Berechnung der HR und des p-Wertes durch ein Cox-Modell adjustiert für Zentrum, BMI, Alter und RASS bei Beginn des Tests. Die Analyse basiert auf allen Patienten mit vollständiger Datenmatrix (Behandlungsgruppe, Zentrum, BMI, Alter, RASS bei Beginn des Tests). Patienten mit RASS-Score ≥ 0 bei Testbeginn wurden von der Analyse ausgeschlossen, denn nur für Patienten, die zu Testbeginn sediert waren, kann die Zeit bis zum Erwachen bewertet werden. Das Erreichen eines RASS-Scores ≥ 0 oder Beendigung des Tests aus einem der drei Gründe „Schlechte Toleranz des Trachealtubus / der mechanischen Beatmung“, „Agitiertheit oder Angst“ oder „extubiert“ wurden als Ereignis gewertet. Alle anderen Gründe zur Beendigung des Tests, bevor ein RASS-Score ≥ 0 erreicht wurde, führten zur Zensierung.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation erfolgte die Berechnung der HR und des p-Wertes durch ein Cox-Modell adjustiert für Zentrum, Alter und RASS bei Ende der dauerhaften Sedierung. Die Analyse basiert auf allen Patienten mit vollständiger Datenmatrix (Behandlungsgruppe, Zentrum, Alter, RASS bei Ende der dauerhaften Sedierung). Im Rahmen der Analyse wurde die Extubation als Ereignis gewertet, alle anderen Beobachtungen wurden zensiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es liegt nur eine relevante Studie vor, sodass Meta-Analysen nicht möglich sind.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Der primäre Endpunkt der Studie SED001 war der Zeitanteil im RASS-Zielintervall, bewertet anhand der Per-Protocol-Population (alle Patienten, bei denen es im Verlauf der Studie nicht zu wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll gekommen war). Als Sensitivitätsanalyse war die Auswertung des Endpunkts Zeitanteil im RASS-Zielintervall auf Basis der ITT-Population präspezifiziert. Im vorliegenden Dossier wird der Endpunkt „Zeitanteil im RASS-Zielintervall“ sowohl auf Grundlage der ITT-Population als auch auf Grundlage der Per-Protocol-Population dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der Studie SED001 waren für den primären Endpunkt die folgenden Subgruppenanalysen präspezifiziert:

- Volumen von Sedaconda® ACD zur Verabreichung von Isofluran (50 mL vs. 100 mL) und Tidalvolumen zu Baseline (350 – 800 mL vs. > 800 mL). Diese Subgruppenanalyse betrifft nur den Isofluran-Arm und ist deswegen für die Nutzenbewertung nicht relevant.

- Art der Aufnahme in die Intensivtherapiestation: Aufnahme als Notfall vs. geplante Aufnahme. Diese Subgruppenanalyse wird im vorliegenden Dossier für alle Endpunkte durchgeführt und dargestellt.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt und dargestellt:

- Subgruppenanalyse nach Altersgruppe, Unterscheidung 18 – 64 Jahre vs. 65 – 84 Jahre; die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (weniger als 10 Patienten je Gruppe) nicht dargestellt. Die Unterscheidung in die Altersgruppen entspricht dem Vorgehen für die Demografie im klinischen Studienbericht (CSR).

- Geschlecht: weiblich vs. männlich. Das Geschlecht ist einer der Faktoren, die im Rahmen der Nutzenbewertung bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen.

- Art der Aufnahme: Aufnahme als Notfall vs. geplante Aufnahme. Diese Subgruppenanalyse war für den primären Endpunkt der Studie präspezifiziert.

Für die Subgruppenanalysen wurden die Kriterien gemäß Dossiervorlage (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.15) berücksichtigt. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Für binäre Ereignisse wurden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Ergebnisse zu UE nach SOC und PT wurden nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Gemäß Dossiervorlage sollen, soweit sinnvoll, die Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden.

Geschlecht und Alter: Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Altersgruppe werden durchgeführt und dargestellt (siehe oben).

Krankheitsschwere bzw. -stadium: Auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere bzw. -stadium wird verzichtet, da sich alle Patienten im Anwendungsgebiet von Isofluran (Sedaconda) auf der Intensivtherapiestation befinden und invasiv/mechanisch beatmet werden, entsprechend ist davon auszugehen, dass alle Patienten sehr schwer erkrankt sind, eine Unterscheidung nach Krankheitsschwere bzw. -stadium erscheint daher nicht sinnvoll.

Zentrums- und Ländereffekte: Die Studie SED001 wurde in Deutschland und Slowenien durchgeführt. Daher wurde für das Nutzendossier eine Subgruppenanalyse nach geografischer Region (Deutschland vs. Slowenien) angestrebt. Da in beiden Studienarmen jeweils weniger als 10 Patienten in Slowenien beteiligt waren (siehe Tabelle 4-10), wurde unter Berücksichtigung der Kriterien der Dossiervorlage (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.15) die Subgruppenanalyse nach Ländern nicht durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
SED001	ja	ja	abgeschlossen	Juli 2017 bis Februar 2020	• Isofluran • Propofol

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle bildet den Stand der Information am 01.11.2021 ab.

Gemäß Festsetzung des G-BA ist die zVT für Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin (2). In der zulassungsrelevanten RCT SED001 wurde Isofluran mit Propofol verglichen.

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). Daher ist die Studie SED001 für die Nutzenbewertung relevant.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

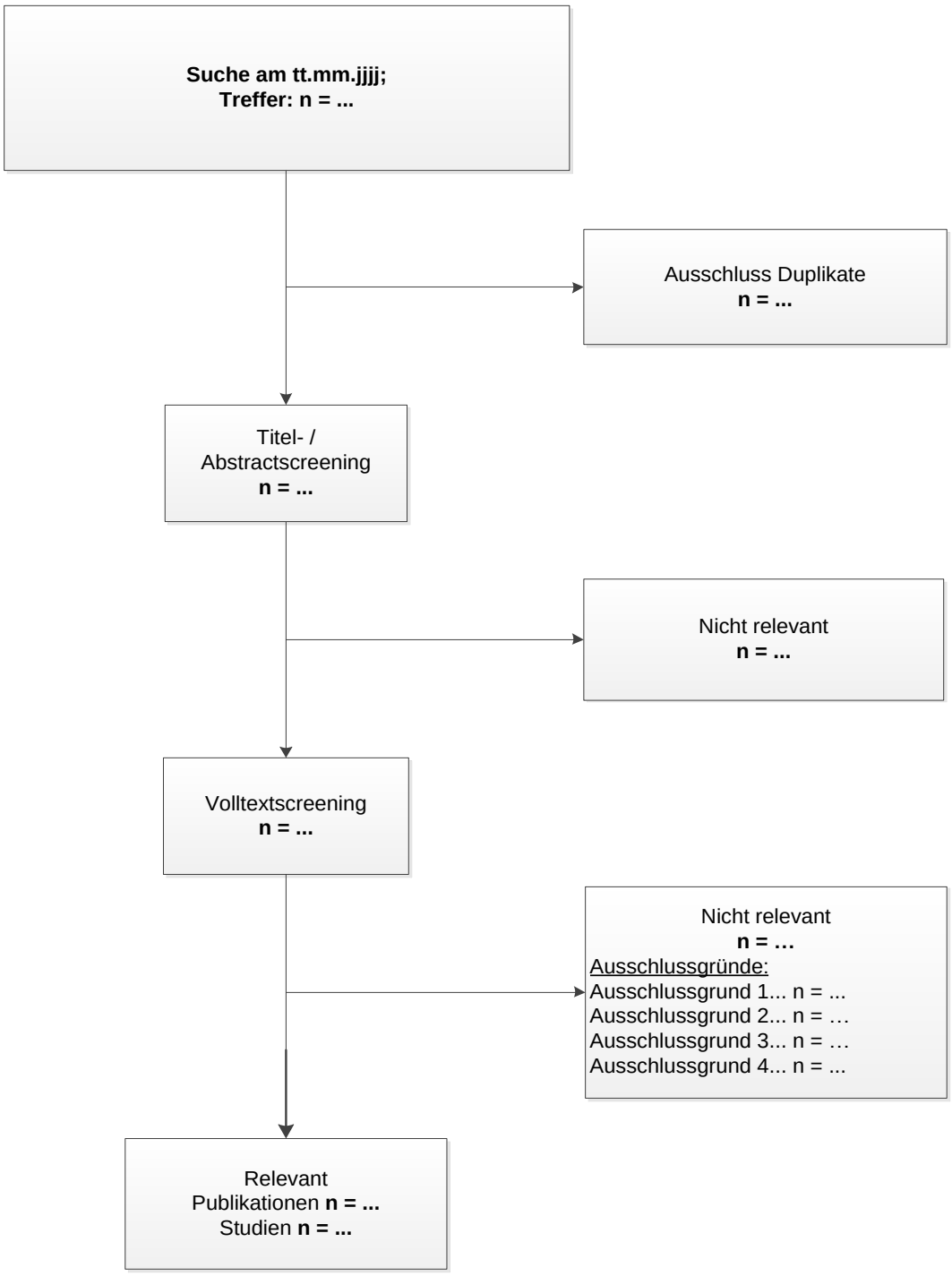

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

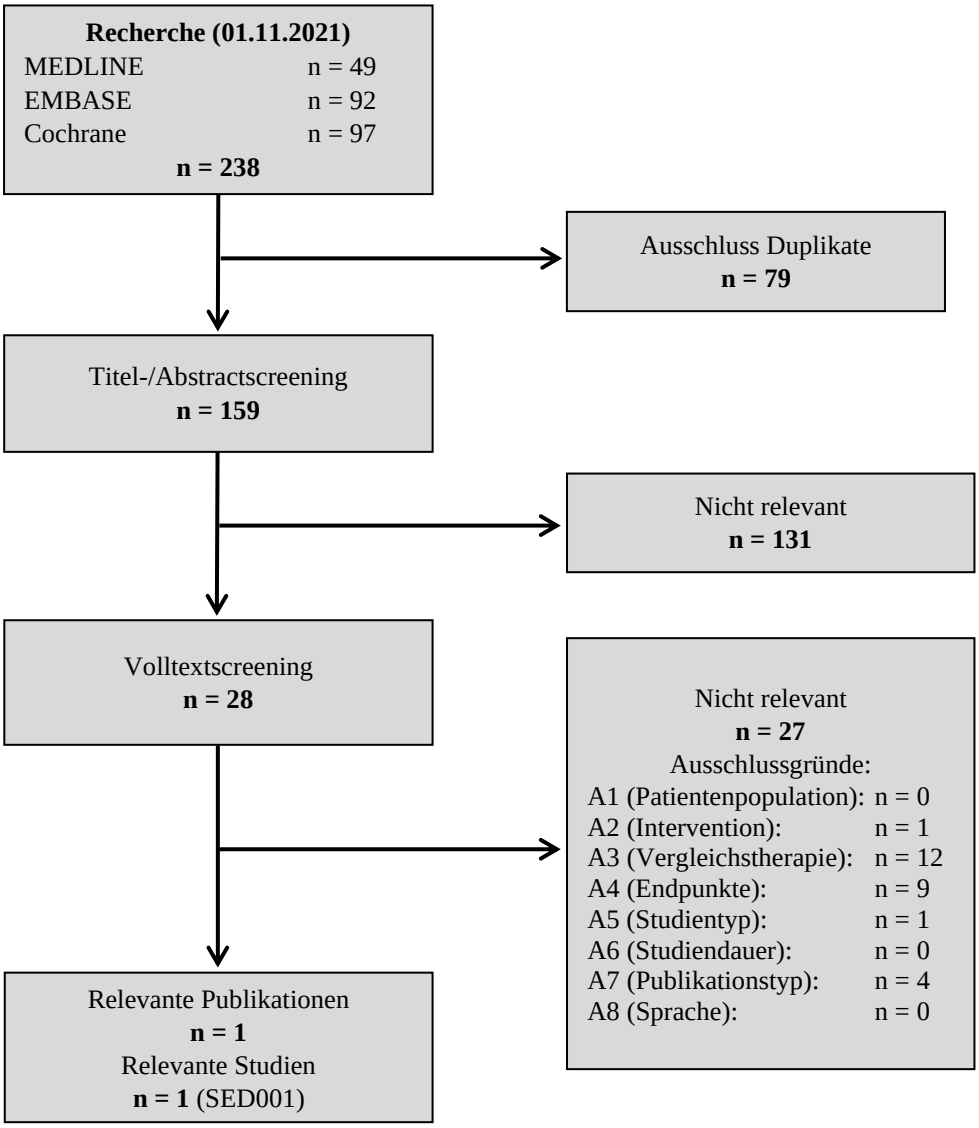

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche wurde zuletzt am 01.11.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane unter Verwendung der in Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 238 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die Titel und Abstracts der Publikationen anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Nach diesem ersten Schritt wurden in einem zweiten Schritt 28 potentiell für die Nutzenbewertung relevante Publikationen im Volltext gesichtet und ebenfalls anhand der Ein- und Ausschlusskriterien evaluiert (siehe Anhang 4-C).

Dabei wurde eine Vollpublikation zu der für die Nutzenbewertung relevanten Zulassungsstudie SED001 identifiziert (23). Darüber hinaus konnte keine RCT für den Vergleich von Isofluran

mit der zVT, einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin, identifiziert werden. Da im deutschen Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt (3-22), ist die Studie SED001 für die Nutzenbewertung relevant.

In Abbildung 4-2 ist die Auswertung in Form eines Flussdiagramms zusammengefasst.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis-datenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharma-zeutischen Unter-nehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SED001[b]	EudraCT 2016-004551-67 EU-CTR: (64) WHO-ICTRP: (65)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Gemäß Festsetzung des G-BA ist die zVT für Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin (2). In der zulassungsrelevanten RCT SED001 wurde Isofluran mit Propofol verglichen. 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).

Da im deutschen Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ist die Studie SED001 für die Nutzenbewertung relevant.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-5 bildet den Stand der Studienregister am 01.11.2021 ab.

Die Studienregister-/Studienergebnisdatenbanksuche wurde gemäß der in Anhang 4-B1 dargestellten Suchstrategie in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO-ICTRP durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 933 Registereinträge identifiziert. Nach der Entfernung von Duplikaten wurden die Studien anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-2) auf Relevanz für die Nutzenbewertung geprüft. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund in Anhang 4-D aufgeführt.

In der Studienregister-/Studienergebnisdatenbanksuche wurde die für die Nutzenbewertung relevante Zulassungsstudie SED001 identifiziert (64, 65). Darüber hinaus konnte keine RCT für den Vergleich von Isofluran mit der zVT, einer Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin, identifiziert werden. Da im deutschen Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt (3-22), ist die Studie SED001 für die Nutzenbewertung relevant.

Nach Identifikation der Studie SED001 wurde in den Suchportalen „Clinical Data“ der EMA und AMIS nach weiteren Studienunterlagen zu dieser Studie gesucht. Dabei konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterlagen identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)**
keine				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-6 bildet den Stand der Suche auf der Internetseite des G-BA am 01.11.2021 ab. Es konnten keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterlagen identifiziert werden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SED001[e]	ja	ja	nein	ja (66)	ja EudraCT 2016-004551-67 (64, 65)	ja (23)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

e: Gemäß Festsetzung des G-BA ist die zVT für Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung bei mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin (2). In der zulassungsrelevanten RCT SED001 wurde Isofluran mit Propofol verglichen. 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).

Da im deutschen Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ist die Studie SED001 für die Nutzenbewertung relevant.

Gemäß Festsetzung des G-BA ist die zVT für Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin (2). In der zulassungsrelevanten RCT SED001 wurde Isofluran mit Propofol verglichen.

Propofol ist entsprechend der deutschen 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). Daher ist die Studie SED001 für die Nutzenbewertung relevant.

Die Studie SED001 wird im Folgenden dargestellt.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Isofluran

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
SED001	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patienten, die auf die ITS eingewiesen wurden, mit Indikation einer Sedierung und invasiver/mechanischer Beatmung für mindestens 24 Stunden bei Randomisierung.	Isofluran (n = 150) Propofol (n = 151)	Screening: bis zu 48 h vor Aufnahme in die Studie Erhebung der Baseline-Werte: 2 bis 0 h vor Studienstart. Randomisierung: zum Zeitpunkt 0 Aufrechterhaltung der Behandlung mit entweder Isofluran über das Applikationssystem Sedaconda ACD oder Propofol intravenös: für 48 ± 6 h Follow-up-Untersuchung: Nach 24 h und 30 Tagen Datenschnitt (Abschluss letzter Patient): 12.02.2020	Europa (Deutschland, Slowenien) 07/2017 – 02/2020 Es nahmen 26 deutsche Studienzentren teil, von denen 21 Zentren Patienten in SED001 aufnahmen. Es nahmen drei Studienzentren in Slowenien teil, die alle Patienten in SED001 aufnahmen.	**Primärer Endpunkt** Zeitanteil, für den eine adäquate Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde. **Sekundäre Endpunkte** • Unerwünschte Ereignisse • Änderungen beim Organversagen gemessen anhand des *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) • Veränderungen der Organfunktionen 7 und 30 Tage nach Ende der Studiensedierung • Beatmungsdauer und beatmungsfreie Tage in den 30 Tagen nach der Randomisierung • Dauer des Aufenthalts auf der

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Intensivtherapiestation (ITS) und Anteil Tage ohne ITS in den 30 Tagen nach der Randomisierung • Delir-freie Tage in den sieben Tagen nach Ende der Studiensedierung • Unterschiede der Fähigkeit, spontan zu atmen • Mittlere Aufwachzeit bei den täglichen Sedierungsstopps • Dosierung von Opiaten sowie verhaltensbezogene Schmerzskala-Untersuchungen (*behavioural pain scale*, BPS) • Zeit bis zur Extubation

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Isofluran

Studie	**Isofluran**	**Propofol**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
SED001	<u>Prüfintervention</u> 100 % (v/v) Isofluran Die Spritzenpumpe wurde mit einer initialen Dosis von 3,0 mL/h gestartet; Isofluran und Propofol sowie weitere Sedativa wurden gleichzeitig abgeschaltet. Während der Initiierung und bis die Zielsedierungstiefe erreicht wurde, wurde ungefähr alle 15 min der RASS-Status bewertet und die Dosierung wurde durch inkrementelle Anpassungen der Infusionsrate von 0,5 bis 1,0 mL/h bis zu einem Maximum von 1,5 Volumenprozent eintitriert, um die Zielsedierungstiefe zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Die Gabe wurde bis zu einem Maximum von 48 ± 6 h fortgeführt. Isofluran-Bolusdosen von 0,3 bis 0,5 mL waren bis zu viermal pro Stunde erlaubt. Isofluran wurde mittels Sedaconda ACD verabreicht.	<u>Vergleichsintervention</u> 2 % (w/v) Propofol Die Spritze wurde zur intravenösen Verabreichung mit 50 mL Propofol gefüllt und in die Spritzenpumpe eingelegt. Die Sedierungspumpe wurde mit der gleichen Propofol-Dosis gestartet, welche kurz vor dem Start der Studiensedierung verabreicht wurde und andere Sedativa wurden gleichzeitig abgeschaltet. Während der Initiierung und bis die Ziel-sedierungstiefe erreicht wurde und stabil war, wurde der RASS-Status etwa alle 15 Minuten bewertet und die Dosis wurde schrittweise durch Inkremente von 0,5 bis 0,8 mg/kg/h titriert, wenn nötig zwischen 0,3 und 4,0 mg/kg/h, um die Zielsedierungstiefe zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Die Gabe wurde bis zu einem Maximum von 48 ± 6 h fortgeführt. Propofol-Bolusdosen von 0,3 bis 0,5 mg/kg waren bis zu viermal pro Stunde erlaubt.	Die Patienten waren für maximal 48 h vor dem Zeitpunkt der Randomisierung mit Propofol sediert (Einschlusskriterium für die Studie SED001)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Isofluran	**Propofol**	**Gesamt**
Alter, Jahre			
n (%)	150 (100 %)	151 (100 %)	301 (100 %)
Mittelwert (SD)	65,8 (11,82)	64,3 (12,92)	65 (12,39)
Median	66	65	65
Minimum; Maximum	32; 87	26; 92	26; 92
Altersgruppe			
n (%)	150 (100 %)	151 (100 %)	301 (100 %)
18 – 64 Jahre	68 (45,3 %)	70 (46,4 %)	138 (45,8 %)
65 – 84 Jahre	78 (52,0 %)	74 (49,0 %)	152 (50,5 %)
85 Jahre und älter	4 (2,7 %)	7 (4,6 %)	11 (3,7 %)
Geschlecht			
n (%)	150 (100 %)	151 (100 %)	301 (100 %)
Männer	104 (69,3 %)	98 (64,9 %)	202 (67,1 %)
Frauen	46 (30,7 %)	53 (35,1 %)	99 (32,9 %)
Ethnie			
n (%)	150 (100 %)	151 (100 %)	301 (100 %)
Kaukasisch	149 (99,3 %)	151 (100 %)	300 (99,7 %)
Schwarz oder Afro-amerikanisch	1 (0,7 %)	-	1 (0,3 %)
Körpergröße, cm			
n (%)	149 (99,3 %)	149 (98,7 %)	298 (99,0 %)
Mittelwert (SD)	173,2 (8,6)	172,7 (8,72)	172,9 (8,65)
Median	174	173	173
Minimum; Maximum	148; 200	150; 198	148;200
Körpergewicht, kg			
n (%)	149 (99,3 %)	149 (98,7 %)	298 (99,0 %)
Mittelwert (SD)	83,9	84,2	84
Median	80	80	80
Minimum; Maximum	50; 148	47,8; 170	47,8; 170
Body Mass Index (kg/m^2)			
n (%)	149 (99,3 %)	149 (98,7 %)	298 (99,0 %)
Mittelwert (SD)	28 (6)	28,3 (7,74)	28,1 (6,92)
Median	26,7	26,3	26,6
Minimum; Maximum	15,4; 55,7	14,6; 63,2	14,6; 63,2
Region			
n (%)	150 (100 %)	151 (100 %)	301 (100 %)
Deutschland	143 (95,3 %)	143 (94,7 %)	286 (95,0 %)
Slowenien	7 (4,7 %)	8 (5,3 %)	15 (5,0 %)

	Isofluran	Propofol	Gesamt
Zeit, die der Patient zum Studienstart auf der ITS verbracht hatte (in Stunden)			
n (%)	150 (100 %)	151 (100 %)	301 (100 %)
Mittelwert (SD)	45,2 (74,42)	41,3 (59,65)	43,2 (67,33)
Median	22	25	23
Minimum; Maximum	0,5; 481,6	0; 387,4	0; 481,6
Zeit am Beatmungsgerät bei Studienstart (in Stunden)			
n (%)	150 (100 %)	151 (100 %)	301 (100 %)
Mittelwert (SD)	19,3 (13,93)	19,3 (15,83)	19,3 (14,89)
Median	16,8	16	16,7
Minimum; Maximum	0,5; 48	0; 121	0; 121
Verschriebene Zielsedierungstiefe (RASS)			
n (%)	150 (100 %)	151 (100 %)	301 (100 %)
−4	95 (63,3 %)	103 (68,2 %)	198 (65,8 %)
−3	36 (24,0 %)	32 (21,2 %)	68 (22,6 %)
−2	12 (8,0 %)	9 (6,0 %)	21 (7,0 %)
−1	7 (4,7 %)	7 (4,6 %)	14 (4,7 %)

ITS: Intensivtherapiestation, RASS: *Richmond Agitation Sedation Scale*, SD: Standardabweichung.

Datenbasis: Sicherheits-Analyseset; entspricht der ITT-Population, da alle randomisierten Patienten die Studienmedikation erhielten.

Quelle: Klinischer Studienbericht SED001 (66)

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Kategorie	Isofluran	Propofol	Gesamt
Hauptgrund für die Aufnahme in die Intensivtherapiestation	n	150 (100 %)	151 (100 %)	301 (100 %)
	Medizinisch	59 (39,3 %)	61 (40,4 %)	120 (39,9 %)
	Neurochirurgisch	1 (0,7 %)	1 (0,7 %)	2 (0,7 %)
	Chirurgisch	86 (57,3 %)	82 (54,3 %)	168 (55,8 %)
	Trauma	4 (2,7 %)	7 (4,6 %)	11 (3,7 %)
Typ der Aufnahme	n	149 (99,3 %)	151 (100 %)	300 (99,7 %)
	Aufnahme als Notfall	98 (65,3 %)	98 (64,9 %)	196 (65,1 %)
	Geplante Aufnahme	51 (34,0 %)	53 (35,1 %)	104 (34,6 %)
Infektion bei der Aufnahme	n	147 (98,0 %)	146 (96,7 %)	293 (97,3 %)
	Nein	75 (50,0 %)	68 (45,0 %)	143 (47,5 %)
	Ja	72 (48,0 %)	78 (51,7 %)	150 (49,8 %)

Datenbasis: Sicherheits-Analyseset; entspricht der ITT-Population, da alle randomisierten Patienten die Studienmedikation erhielten.

Quelle: Klinischer Studienbericht SED001 (66)

Tabelle 4-12: Exposition gegenüber der Studienmedikation – RCT SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Variable	Kategorie	Isofluran	Propofol
Expositionsdauer	n (%)	150 (100 %)	151 (100 %)
	bis zu 12 h	4 (2,7 %)	0 (0,0 %)
	> 12 h bis 24 h	46 (30,7 %)	51 (33,8 %)
	> 24 h bis 36 h	7 (4,7 %)	8 (5,3 %)
	> 36 h bis 48 h	83 (55,3 %)	77 (51,0 %)
	> 48 h	10 (6,7 %)	15 (9,9 %)
Exposition, Gesamtdosis	n (%)	150 (100 %)	151 (100 %)
	Mittelwert (SD)	120,6 (85,36) mL	6.811,5 (4.490,12) mg
	Median	97,2 mL	5.355 mg
	Minimum; Maximum	4 mL; 479 mL	830 mg; 20.725 mg
Exposition: Dosisintensität über die gesamte Sedierungsdauer[a]	n (%)	150 (100 %)	149 (98,7 %)
	Mittelwert (SD)	3,45 (1,823) mL/h	2,36 (1,182) mg/h/kg
	Median	3,08 mL/h	2,31 mg/h/kg
	Minimum; Maximum	0,58 mL/h; 9,98 mL/h	0,32 mg/h/kg; 6,35 mg/h/kg

a: Dosisintensität = Gesamtdosis während der Studiensedierung geteilt durch die Anzahl Stunden zwischen Beginn und Ende der Studiensedierung sowie das Körpergewicht in kg für Propofol.

b: für einen Patienten liegt keine Angabe zum Körpergewicht vor, sodass die Dosisintensität in mg/h/kg nicht berechnet werden kann.

Datenbasis: Sicherheits-Analyseset; entspricht der ITT-Population, da alle randomisierten Patienten die Studienmedikation erhielten.

Quelle: Klinischer Studienbericht SED001 (66)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

SED001 (EudraCT 2016-004551-67)

Fragestellung

Die Studie SED001 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design mit zwei Behandlungsarmen (Isofluran und Propofol).

Das Ziel der Studie SED001 bestand darin, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Isofluran (Sedaconda) für die Sedierung invasiv beatmeter erwachsener Patienten während einer Intensivtherapie zu untersuchen. Der primäre Endpunkt der Studie SED001 war der prozentuale Zeitanteil, für den mit Isofluran verglichen mit Propofol eine adäquate Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde, beurteilt anhand des RASS-Status.

Gemäß Festsetzung des G-BA ist die zVT für Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin (2). In der zulassungsrelevanten RCT SED001 wurde Isofluran mit Propofol verglichen. 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 stellt Propofol im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie dar. Daher ist die Studie SED001 für die Nutzenbewertung von Isofluran relevant.

Die Studie SED001 ist eine der größten RCTs, die im Anwendungsgebiet der Sedierung invasiv/mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie jemals durchgeführt wurden (23). Die Studie fand vornehmlich in Deutschland statt.

Studienpopulation

SED001 wurde an insgesamt 26 Zentren in Deutschland und drei Zentren in Slowenien durchgeführt. Davon meldeten 21 deutsche und drei slowenische Zentren Patienten für die Studie an. Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, für die eine Sedierung mit Propofol und eine invasiv/mechanische Beatmung für mindestens 24 Stunden nach der Randomisierung angezeigt war. Die Patienten wurden nach vordefinierten Einschlusskriterien gescreent. Hierzu zählte eine laufende Sedierung mit Propofol zum Zeitpunkt der Randomisierung. Die Zielsedierungstiefe musste dabei zwischen −1 und −4 auf der RASS liegen und entsprach damit dem Anwendungsgebiet von Sedaconda (1).

Die Studie SED001 ist eine der größten RCTs, die im Anwendungsgebiet der Sedierung invasiv/mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie jemals durchgeführt wurden (23). Die Studie umfasste 301 Patienten, 150 im Isofluran-Arm und 151 im Propofol-Arm. Die ITT-Population (randomisierte Patienten, beurteilt gemäß der zugeteilten Studienmedikation) und das Sicherheits-Analyseset (randomisierte Patienten, die mit der Studienmedikation behandelt wurden, beurteilt anhand der tatsächlich verabreichten Studienmedikation) sind identisch, denn alle randomisierten Patienten wurden mit der Studien-medikation gemäß Randomisierung behandelt.

Die Baseline-Charakteristika der Patientenpopulation sind in Tabelle 4-10 dargestellt.

Studiendesign, Randomisierung und Durchführung

SED001 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zur Sedierung mit Isofluran (inhalativ) oder Propofol (intravenös) randomisiert.

Bis zu 48 h vor Aufnahme in die Studie wurde ein Screening durchgeführt. Baseline-Werte wurden 2 bis 0 h vor Studienstart erhoben. Die Randomisierung erfolgte zum Zeitpunkt 0. Die Behandlung mit entweder Isofluran über das Applikationssystem Sedaconda ACD oder Propofol intravenös wurde für 48 ± 6 h aufrechterhalten. Nach 24 h und 30 Tagen wurde eine Follow-up-Untersuchung durchgeführt.

Endpunkte

Primärer Endpunkt: Der primäre Endpunkt der Studie SED001 war der prozentuale Anteil der Zeit, für die mit Isofluran verglichen mit Propofol eine adäquate Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde, beurteilt anhand des RASS-Status.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte der Studie SED001 waren die mittlere Aufwachzeit bei mit Isofluran sedierten Patienten verglichen mit Propofol bei den täglichen Sedierungsstopps, die Dosierung von Opiate-Analgetika sowie verhaltensbezogene Schmerzskala-Untersuchungen (*behavioural pain scale*, BPS) und die Zeit bis zur Extubation von Teilnehmern, die während der Studie extubiert werden. Außerdem wurde die Sicherheit untersucht. Ausführlichere Angaben zu den Studienendpunkten sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet daher den deutschen Versorgungskontext unmittelbar ab.

Die Charakteristika der Studienpopulation entsprechen den Charakteristika der Patienten, die im deutschen Praxisalltag mit Sedaconda behandelt werden. Da die Intervention mit Isofluran gemäß der Fachinformation von Sedaconda erfolgte, entspricht diese der Anwendung von Isofluran in Deutschland.

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SED001	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie SED001 ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Für die Randomisierung wurde das interaktive elektronische Randomisierungssystem Marvin eCRF verwendet. Mit diesem System wurde jedem Patienten eine Behandlung zugeteilt. Die in dieser Stude verwendetet Block-Größe war für das gesamte an der Studiendurchführung beteiligte Personal unbekannt. Durch das strikte Randomisierungsprotokoll und die Blockgröße gab es keine Möglichkeiten vorherzusehen, welche Behandlungsart der nächste Patient erhalten würde. Auch die Datenmenge, die in das System eingegeben wurde, gab keinen Spielraum für Verzerrungen. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war damit gewährleistet.

Diese Studie war offen. Dies begründet sich vor allem durch die unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös). Somit war eine Verdeckung der Gruppenzuteilung und eine Verblindung von Patienten und behandelnden Personen nicht möglich. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet daraus ein nennenswertes Verzerrungspotential resultiert.

Die Analysen wurden auf Basis eines a priori definierten statistischen Analyseplans (SAP) durchgeführt, sodass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sichergestellt ist. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie SED001 wird daher als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**			
		Sedierungstiefe	**Zeit bis zum Erwachen**	**Schmerz**	**Zusätzliche Medikamenten-gabe**
SED001	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Studie	**Morbidität**				
	Rescue-Therapie zur Sedierung	**Atmung während der Sedierung**	**Beatmung**	**Organversagen**	**Delir**
SED001	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Studie	**Morbidität**			**Gesundheits-bezogene Lebensqualität**	**Unerwünschte Ereignisse**
	Koma	**Zeit bis zur Extubation**	**Aufenthalt auf der Intensiv-therapiestation**		
SED001	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja

4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Mortalität - RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Die Mortalität wird anhand des Gesamtüberlebens in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung dargestellt, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Die Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben und als unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge erfasst. Analyse: Analysiert wurde die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses (Time-to-event) innerhalb der ersten 30 Tage nach Randomisierung. Die Berechnung der Hazard Ratios und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein Cox-Modell adjustiert für Zentrum und SAPS-Score bei Baseline. Die Analyse basiert auf allen Patienten mit vollständiger Datenmatrix (Behandlungsgruppe, Zentrum, SAPS-Score bei Baseline). Darstellung: Dargestellt werden für jede Behandlungsgruppe die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis. Für den Vergleich beider Behandlungsarme wird die Hazard Ratio mit 95-%-KI dargestellt. Analysepopulation: Sicherheits-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde.

KI: Konfidenzintervall; SAPS: Simplified Acute Physiology Score

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	unklar	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Mortalität, da der Tod als Ereignis objektiv feststellbar ist.

Grundlage für die Analyse war die Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde und für die Nachbeobachtungsdaten zur Sicherheit über 30 Tage nach Randomisierung verfügbar waren. Allerdings liegt nicht für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine Einwilligungserklärung für dieses Follow-up vor, sodass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. Es ist somit unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat erfüllt ist; ein hohes Verzerrungspotential kann nicht ausgeschlossen werden.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Isofluran			**Propofol**			**Isofluran vs. Propofol**	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95-%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95-%-KI]**	**Hazard Ratio [95-%-KI][2]**	**p-Wert[1,2]**
Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage)							
121	28 (23,1)	n.b.	129	26 (20,2)	n.b.	1,07 [0,62; 1,85]	0,8148
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Die Berechnung der Hazard Ratios und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein Cox-Modell adjustiert für Zentrum und SAPS-Score bei Baseline. Die Analyse basiert auf allen Patienten mit vollständiger Datenmatrix (Behandlungsgruppe, Zentrum, SAPS-Score bei Baseline). [1] p-Wert aus dem Cox-Modell. [2] Da die Annahme der Proportional Hazard verletzt ist, sollten die Schätzer mit Vorsicht interpretiert werden.							
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechnet; SAPS-Score: Simplified Acute Physiology Score							

In den ersten 30 Tagen nach Randomisierung waren 28 Patienten (23,1 %) der Patienten im Isofluran-Arm verstorben, bei einer Sedierung mit Propofol waren es 26 Patienten (20,2 %). Die mediane Überlebenszeit konnte jeweils nicht berechnet werden.

Bezüglich des Gesamtüberlebens in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Isofluran-Arm und dem Propofol-Arm der Studie SED001 festgestellt, die Hazard Ratio (HR) beträgt 1,07 (95-%-KI: [0,62; 1,85]; p = 0,8148).

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

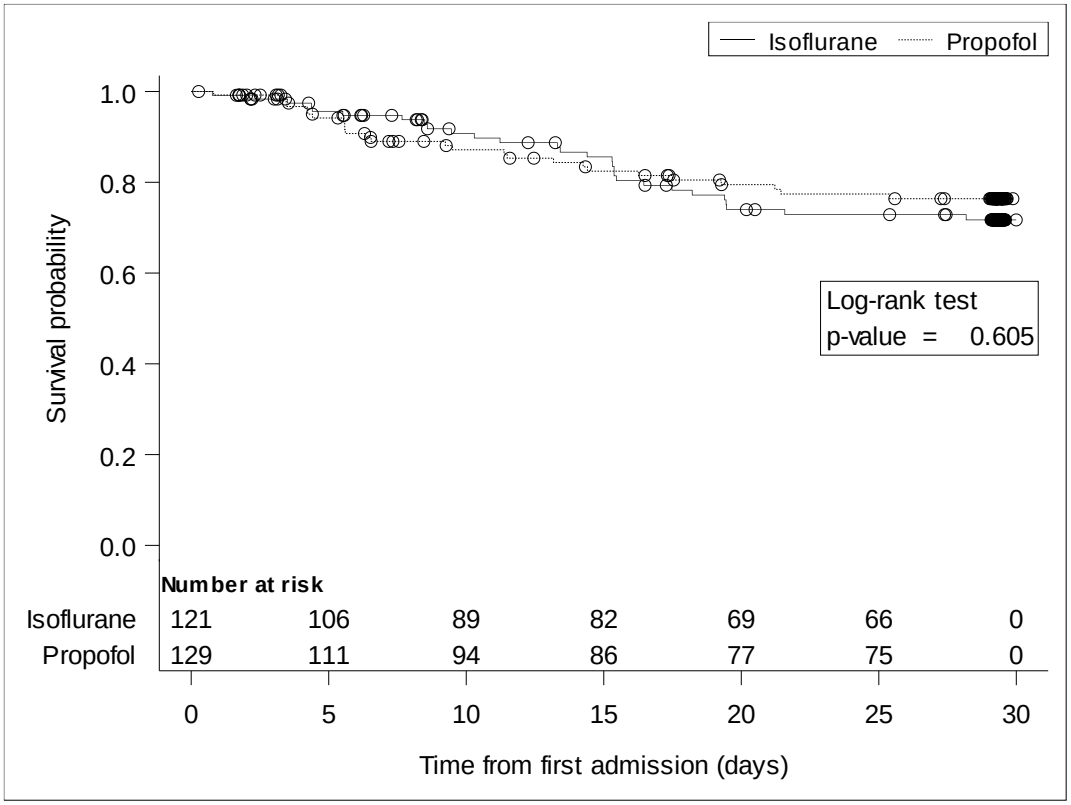

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Endpunkt Morbidität: Sedierungstiefe – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Morbidität: Sedierungstiefe - RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Die Sedierungstiefe wird mit Hilfe des RASS-Scores bewertet, welcher die Ansprechbarkeit und die Reaktionsfähigkeit auf eine physische Stimulation misst. Die RASS ist eine Skala mit 10 Stufen, die von aggressivem Verhalten (RASS +4) bis zu Koma/Narkose (RASS −5) reicht. Die Sedierungstiefe wird anhand des **Zeitanteils im RASS-Zielintervall** dargestellt, definiert als der Anteil der Zeit, über die verschriebene Sedierungstiefe (RASS −1 bis −4) ohne Einsatz einer Rescue-Therapie aufrechterhalten wurde. Analyse: Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell. Sedierungspausen und Zeiträume mit fehlenden Daten zu geplanten RASS-Messungen werden bei der Berechnung des prozentualen Anteils der Zeit im RASS-Zielintervall von der Gesamtbehandlungszeit ausgeschlossen. Darstellung: Dargestellt wird für jeden Behandlungsarm der prozentuale Zeitanteil, in dem sich die Sedierungstiefe im RASS-Zielintervall befand, anhand des LS-MW mit dazugehörigem SE. Für den Vergleich beider Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95-%-KI und p-Wert sowie die SMD mit 95-%-KI angegeben. Für den mittleren RASS-Score werden jeweils für jeden Behandlungsarm der Mittelwert mit SD sowie der Median mit Minimum und Maximum deskriptiv dargestellt. Analysepopulation: Die Auswertung erfolgte zum einen auf Grundlage der ITT-Population und zum anderen, wie für den primären Endpunkt in der Studie SED001 präspezifiziert, anhand der Per-Protocol-Population. Diese umfasst alle Patienten, bei denen es im Verlauf der Studie nicht zu wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll gekommen war.

ITT: Intend to treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale; SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sedierungstiefe in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt, da die Sedierungstiefe objektiv feststellbar ist.

Grundlage für die Analysen war die ITT-Population, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Der Zeitanteil im RASS-Zielintervall wurde zudem, wie für den primären Endpunkt in der Studie SED001 präspezifiziert, anhand der Per-Protocol-Population ausgewertet. Die Per-Protocol-Population umfasst alle Patienten, bei denen es im Verlauf der Studie nicht zu wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll gekommen war. Dies stellt ebenfalls eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar; es kann von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden, da die Anzahl der Patienten in der Per-Protocol-Population > 95 % der randomisierten Patienten umfasst.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeitanteil im RASS-Zielintervall

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol	
N	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**SMD [95-%-KI]**
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (ITT-Population)					
149	89,92 % (2,139)	151	90,92 % (2,135)	−1,00 % [−3,70; 1,70] 0,4675	−0,08 [−0,31; 0,14]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell.					
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g					

Der Zeitanteil im RASS-Zielintervall belief sich im Isofluran-Arm auf einen Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean, LS-MW) von 89,92 % (Standardfehler (Standard Error, SE) = 2,139) und im Propofol-Arm auf einen LS-MW von 90,92 % (SE = 2,135).

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten und relevanten Unterschiede zwischen beiden Interventionsarmen bezüglich des Zeitanteils im RASS-Zielintervall, die Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) betrug −1,00 %; 95-%-KI: [−3,70; 1,70]; p = 0,4675, die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g −0,08 (95-%-KI: [−0,31; 0,14]).

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol	
N	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**SMD [95-%-KI]**
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population)					
146	90,69 % (1,992)	148	91,14 % (1,987)	−0,45 % [−3,00; 2,09] 0,7271	−0,04 [−0,27; 0,19]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Per-Protocol-Population. Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell.					
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g					

Ähnliche Resultate ergaben sich in der Analyse anhand der Per-Protocol-Population. Der Zeitanteil im RASS-Zielintervall belief sich im Isofluran-Arm auf einen LS-MW von 90,69 % (SE = 1,992) und im Propofol-Arm auf einen LS-MW von 91,14 % (SE = 1,987).

Insgesamt zeigte sich auch in dieser Analyse kein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied zwischen dem Isofluran- und dem Propofol-Arm: Die LS-MWD lag bei −0,45 (95-%-KI: [−3,00; 2,09]; p = 0,7271) und die SMD nach Hedges' g bei 0,04 (95-%-KI: [−0,27; 0,19]).

Mittlerer RASS-Score während der Studiensedierung (deskriptiv dargestellt)

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt mittlerer RASS-Score während der Studiensedierung (deskriptiv dargestellt) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol		
Zeitpunkt	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Median (Min.; Max.)**	**N**	**Mittelwert (SD)**	**Median (Min.; Max.)**
Vor 24-Stunden-Aufwachtest	150	−3,6 (0,74)	−3,8 (−4,9; −0,9)	151	−3,4 (0,88)	−3,7 (−5,0; −0,7)
Nach 24-Stunden-Aufwachtest	74	−3,3 (0,8)	−3,5 (−4,4; −0,8)	72	−3,0 (1,02)	−3,0 (−5,0; −0,3)
Gesamter Sedierungszeitraum	150	−3,5 (0,71)	−3,8 (−4,9; −1,1)	151	−3,3 (0,91)	−3,5 (−5,0; −0,7)
Max.: Maximum; Min.: Minimum; SD: Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: CSR Tabelle 11.14 (66)						

Der mittlere RASS-Score als Maß für die Sedierungstiefe betrug mit Isofluran −3,6 im Zeitraum vor dem 24-Stunden-Aufwachtest, −3,3 nach dem 24-Stunden-Aufwachtest und −3,5 im gesamten Sedierungszeitraum, mit Propofol betrug der mittlere RASS-Score −3,4 im Zeitraum vor dem 24-Stunden-Aufwachtest, −3,0 nach dem 24-Stunden-Aufwachtest und −3,3 im gesamten Sedierungszeitraum.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.3 Endpunkt Morbidität: Zeit bis zum Erwachen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zum Erwachen – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Die Zeit bis zum Erwachen ist definiert als Zeit vom Stopp der kontinuierlichen Sedierung bis zum Zeitpunkt des Erreichens von RASS ≥ 0 während eines Aufwachtests. Die Aufwachtests wurden nach 24 Stunden und nach 48 Stunden unter Sedierung durchgeführt. Bei einigen Patienten war der Aufwachtest nicht erfolgreich oder wurde vorzeitig beendet und die Sedierung wurde wieder eingeleitet. Analyse: Die Berechnung der HR und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein Cox-Modell adjustiert für Zentrum, BMI, Alter und RASS bei Beginn des Tests. Die Analyse basiert auf allen Patienten mit vollständiger Datenmatrix (Behandlungsgruppe, Zentrum, BMI, Alter, RASS bei Beginn des Tests). Patienten mit RASS-Score ≥ 0 bei Testbeginn wurden von der Analyse ausgeschlossen, denn nur für Patienten, die zu Testbeginn sediert waren, kann die Zeit bis zum Erwachen bewertet werden. Das Erreichen eines RASS-Scores ≥ 0 oder Beendigung des Tests aus einem der drei Gründe „Schlechte Toleranz des Trachealtubus / der mechanischen Beatmung“, „Agitiertheit oder Angst“ oder „extubiert“ wurden als Ereignis gewertet. Alle anderen Gründe zur Beendigung des Tests, bevor ein RASS-Score ≥ 0 erreicht wurde, führten zur Zensierung. Darstellung: Für jeden der Behandlungsarme wird die Anzahl und der prozentuale Anteil von Patienten angegeben, die beim Aufwachtest erfolgreich aufgeweckt werden konnten (Erreichen von RASS ≥ 0). Die mediane Aufwachzeit in Minuten mit 95-%-KI nach 24 Stunden und 48 Stunden wird je Behandlungsarm für Patienten mit erfolgreichem Aufwachtest angegeben. Zum Vergleich beider Interventionsarme wird die HR mit 95-%-KI und p-Wert zu beiden Zeitpunkten dargestellt. Analysepopulation: Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.

BMI: Body Mass Index; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zum Erwachen – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen, da dieser objektiv feststellbar ist.

Die Analyse der Zeit bis zum Erwachen wurde auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, wobei nur diejenigen Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die zum genannten Zeitpunkt (24 h bzw. 48 h) sediert waren und einem Aufwachtest unterzogen werden konnten, denn nur für diese Patienten kann die Zeit bis zum Aufwachen bewertet werden. Diese Kriterien waren in der Studie SED001 präspezifiziert. Vor diesem Hintergrund stellen die dargestellten Analysen des Endpunkts Zeit bis zum Erwachen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			**Propofol**			**Isofluran vs. Propofol**	
Zeitpunkt	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95-%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95-%-KI]**	**Hazard Ratio [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
Zeit bis zum Erwachen (Minuten)								
24 Stunden	122	96 (78,7)	15,00 [11,00; 29,00]	121	93 (76,9)	19,00 [15,00; 30,00]	1,28 [0,95; 1,72][2]	0,0990[2]
48 Stunden	75	58 (77,3)	20,00 [15,00; 30,00]	65	42 (64,6)	30,00 [15,00; 45,00]	2,08 [1,34; 3,23]	0,0011
Die Analyse der Zeit bis zum Erwachen wurde auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, wobei nur diejenigen Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die zum genannten Zeitpunkt (24 h bzw. 48 h) sediert waren und einem Aufwachtest unterzogen werden konnten, denn nur für diese Patienten kann die Zeit bis zum Aufwachen bewertet werden. Die Berechnung der Hazard Ratios und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein Cox-Modell adjustiert für Zentrum, BMI, Alter und RASS bei Beginn des Tests. Die Analyse basiert auf allen Patienten mit vollständiger Datenmatrix (Behandlungsgruppe, Zentrum, BMI, Alter, RASS bei Beginn des Tests). Patienten mit RASS Score ≥ 0 bei Testbeginn wurden von der Analyse ausgeschlossen. [1] p-Wert aus dem Cox-Modell. [2] Da die Annahme der Proportional Hazard für die Analyse zu 24 Stunden verletzt ist, sollten die Schätzer mit Vorsicht interpretiert werden.								
BMI: Body Mass Index; KI: Konfidenzintervall; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale								

Bei Behandlung mit Isofluran konnte der Aufwachtest nach 24 Stunden bei 96 Patienten (78,7 %) erfolgreich durchgeführt werden. Die mediane Zeit bis zum Erwachen betrug dabei 15,00 Minuten (95-%-KI: [11,00; 29,00]). Im Propofol-Arm konnte für denselben Zeitpunkt bei 93 Patienten (76,9 %) ein Aufwachtest erfolgreich durchgeführt werden. Hier lag die mediane Zeit bis zum Erwachen bei 19,00 Minuten (95-%-KI: [15,00; 30,00]).

Für den Zeitpunkt nach 24 Stunden ergab sich aus dem Vergleich der beiden Behandlungsarme ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Isofluran hinsichtlich der Zeit bis zum Erwachen, die HR lag bei 1,28 (95-%-KI: [0,95; 1,72]; p = 0,0990).

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h aus Studie SED001 ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

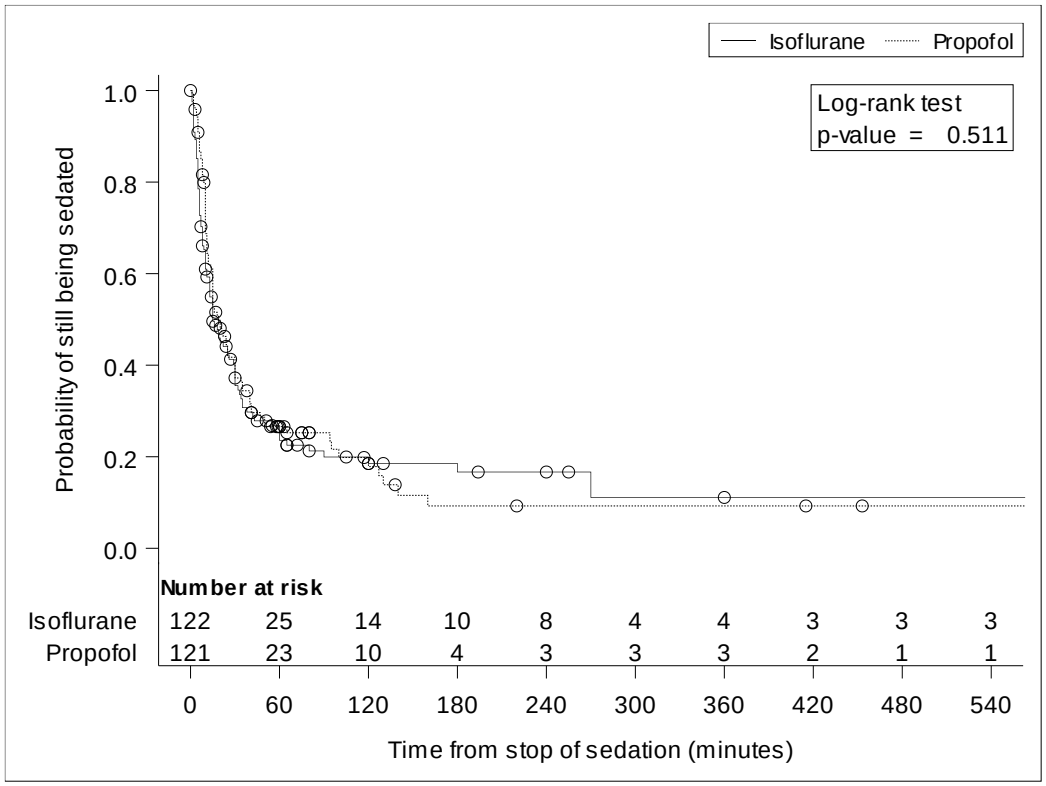

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ein weiterer Aufwachtest fand nach 48 Stunden statt. Dieser konnte bei 58 Patienten (77,3 %) im Isofluran-Arm und bei 42 Patienten (64,6 %) im Propofol-Arm erfolgreich durchgeführt werden. Im Median lag die Zeit bis zum Erwachen unter Isofluran bei 20,00 Minuten (95-%-KI: [15,00; 30,00]) und unter Propofol bei 30,00 Minuten (95-%-KI: [15,00; 45,00]).

Im Vergleich der beiden Behandlungsarme zum Zeitpunkt 48 Stunden ergab sich dadurch ein statistisch signifikanter Vorteil für Isofluran bezüglich der Zeit bis zum Erwachen mit einer HR von 2,08 (95-%-KI: [1,34; 2,23]; p = 0,0011).

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h aus Studie SED001 ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

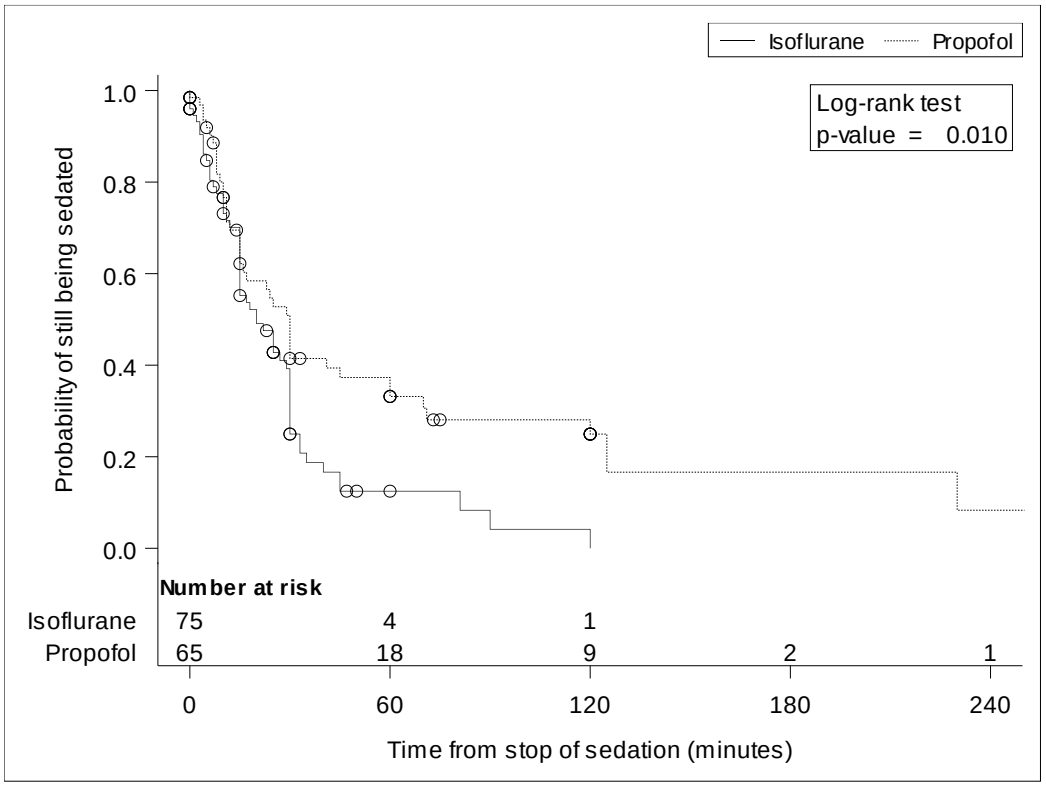

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Endpunkt Morbidität: Schmerz – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Morbidität: Schmerz – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Das Schmerzempfinden der Patienten wurde mit der *Behavioral Pain Scale* (BPS) gemessen. Die BPS umfasst drei Subskalen: Gesichtsausdruck, Bewegung der oberen Gliedmaßen sowie Anpassung an die mechanische Beatmung (Compliance). Jede Subskala wurde bewertet von 1 (keine Reaktion) bis 4 (volle Reaktion). Deshalb reicht der BPS-Wert von 3 (kein Schmerz) bis 12 (maximaler Schmerz). Der BPS-Gesamtscore wurde für den Zeitraum vor dem 24-Stunden-Aufwachtest, den Zeitraum nach dem 24-Stunden-Aufwachtest und über die gesamte Sedierungszeitraum bestimmt. Analyse: Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell mit Behandlung als festem und Zentrum als Zufallseffekt. Darstellung: Dargestellt wird je Behandlungsarm der LS-MW einschließlich SE des BPS-Gesamtscore für die Zeitpunkte vor 24-Stunden-Aufwachtest, nach 24-Stunden-Aufwachtest und über den gesamten Sedierungszeitraum. Für einen Vergleich beider Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95-%-KI sowie die SMD mit 95-%-KI angegeben. Analysepopulation: Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
BPS: Behavioral Pain Scale; ITT: Intention To Treat; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; KI: Konfidenzinterfall; SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Schmerz – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Schmerz.

Grundlage für die Analyse der ist die ITT-Population. Somit stellen die dargestellten Analysen des Endpunkts eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz, BPS-Gesamtscore aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		**Propofol**		**Isofluran vs. Propofol**	
Zeitpunkt	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**SMD [95-%-KI]**
BPS-Gesamtscore						
Vor 24-Stunden-Aufwachtest	150	3,55 (0,106)	151	3,52 (0,106)	0,02 [−0,12; 0,17] 0,7277	0,04 [−0,19; 0,27]
Nach 24-Stunden-Aufwachtest	74	3,54 (0,143)	71	3,72 (0,144)	−0,17 [−0,46; 0,11] 0,2263	−0,20 [−0,53; 0,13]
Gesamter Sedierungszeitraum	150	3,55 (0,111)	151	3,59 (0,111)	−0,03 [−0,16; 0,10] 0,6180	−0,06 [−0,28; 0,17]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell mit Behandlung als festem und Zentrum als Zufallseffekt.						
BPS: Behavioral Pain Scale; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (Standard Error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g						

Für den Zeitraum vor dem 24-Stunden-Aufwachtest betrug der LS-MW des BPS-Gesamtscores im Isofluran-Arm 3,55 (SE = 0,106) und im Propofol-Arm 3,52 (SE = 0,106). Für den Zeitraum nach dem 24-Stunden-Aufwachtest ergab sich für Isofluran ein LS-MW von 3,54 (SE = 0,143), für Propofol lag der LS-MW bei 3,72 (SE =0,144). Über den gesamten Sedierungszeitraum

betrug der LS-MW des BPS-Gesamtscore bei Patienten, die mit Isofluran behandelt wurden, 3,55 (SE = 0,111) und bei Patienten, die mit Propofol sediert wurden, 3,59 (SE = 0,111).

Der Vergleich beider Interventionsarme für den Zeitraum vor dem 24-Stunden-Aufwachtest ergab eine LS-MWD von 0,02 (95-%-KI: [−0,12; 0,17]; p = 0,7277) und eine SMD von 0,04 (95-%-KI: [−0,19; 0,27]). Im Zeitraum nach dem 24-Stunden-Aufwachtest betrug die LS-MWD −0,17 (95-%-KI: [−0,46; 0,11], p = 0,2263) und die SMD −0,20 (95-%-KI: [−0,53; 0,13]). Für den gesamten Sedierungszeitraum wurde eine LS-MWD von −0,03 (95-%-KI: [−0,16; 0,10], p = 0,6180) und eine SMD von −0,06 [95-%-KI: [−0,28; 0,17]) für den Vergleich beider Arme berichtet. Folglich ließen sich zu keinem der untersuchten Zeiträume statistisch signifikante und relevante Unterschiede zwischen Isofluran und Propofol hinsichtlich des BPS-Gesamtscores feststellen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.5 Endpunkt Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Die zusätzliche Medikamentengabe während der Sedierung wird anhand von zwei Analysen abgebildet: • Die **Dosisintensität der Opiate-Analgetika** ist definiert als gemessene Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Sedierung für den Zeitraum vor dem 24-Stunden-Aufwachtest, den Zeitraum nach dem 24-Stunden-Aufwachtest und über die gesamte Sedierungsdauer. Die Dosisintensität der verschiedenen Opioide wurde dabei auf das entsprechende Morphin-Äquivalent umgerechnet (Angaben in mg/kg/h). Analyse: Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell mit Behandlung als festem und Zentrum als Zufallseffekt. Darstellung: Dargestellt wird je Behandlungsarm der LS-MW einschließlich SE der Dosisintensität der Opiate-Analgetika für die Zeiträume vor 24-Stunden-Aufwachtest, nach 24-Stunden-Aufwachtest und über den gesamten Sedierungszeitraum. Für einen Vergleich beider Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95-%-KI sowie die SMD mit 95-%-KI angegeben. Analysepopulation: Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. • Die Analyse **inotropisches/vasopressorisches Agens** beschreibt den Anteil der Patienten, die während der Sedierung eine solche Medikation erhielten. Analyse: Für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurden das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (RR) und die Risikodifferenz (RD) bestimmt. Die Berechnung des p-Wertes erfolgte aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die Odds Ratio). Zentrum wurde in diesem Modell Zentrum als Zufallseffekt ausgeschlossen. Darstellung: Dargestellt wird je Behandlungsarm der Anteil der Patienten mit Ereignis. Für einen Vergleich beider Behandlungsarme wird das RR mit 95-%-KI, die OR mit 95-%-KI und die RD mit 95-%-KI sowie der p-Wert aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die OR) angegeben. Analysepopulation: Sicherheits-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde.

KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt zusätzliche Medikamentengabe.

Grundlage für die Analyse der Dosisintensität der Opiate-Analgetika ist die ITT-Population. Die Analyse der inotropisches/vasopressorisches Agens basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Alle Patienten wurden entsprechend der Randomisierung behandelt, sodass die Sicherheits-Population der ITT-Population entspricht. Somit stellen beide Analysen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Opiate

Dosisintensität der Opiate-Analgetika

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol	
Zeitpunkt	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**SMD [95-%-KI]**
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung						
Vor 24-Stunden-Aufwachtest	146	0,23 (0,053)	145	0,32 (0,053)	−0,09 [−0,15; −0,03] 0,0032	−0,35 [−0,58; −0,12]
Nach 24-Stunden-Aufwachtest	96	0,22 (0,048)	94	0,29 (0,048)	−0,06 [−0,15; 0,02] 0,1298	−0,22 [−0,50; 0,07]
Gesamter Sedierungszeitraum	146	0,22 (0,052)	145	0,32 (0,052)	−0,09 [−0,15; −0,03] 0,0036	−0,34 [−0,57; −0,11]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell mit Behandlung als festem und Zentrum als Zufallseffekt.						
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g						

Für den Zeitraum vor dem 24-Stunden-Aufwachtest betrug der LS-MW der Dosisintensität der Opiate-Analgetika im Isofluran-Arm 0,23 (SE = 0,053) und im Propofol-Arm 0,32 (SE = 0,0,053). Im Zeitraum nach dem 24-Stunden-Aufwachtest lag der LS-MW bei 0,22 (SE = 0,048) vs. 0,29 (SE = 0,048). Über den gesamten Zeitraum der Sedierung ergab sich für Patienten, die mit Isofluran behandelt wurden, ein LS-MW von 0,22 (SE = 0,052), unter Propofol lag der LS-MW bei 0,32 (SE = 0,052).

Im Vergleich der beiden Behandlungsarme zeigte sich für den Zeitraum vor dem 24-Stunden-Aufwachtest eine statistisch signifikant geringere Dosisintensität der Opiate-Analgetika im Isofluran-Arm verglichen mit dem Propofol-Arm, die LS-MWD beträgt −0,09 (95-%-KI: [−0,15; −0,03]; p = 0,0032). Dies bedeutet einen Vorteil zugunsten von Isofluran. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist aber nicht klinisch relevant, da das 95-%-KI der SMD nicht vollständig außerhalb der Irrelevanzgrenze gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt; die SMD beträgt −0,35 (95-%-KI: [−0,58; −0,12]). Nach dem 24-Stunden-Aufwachtest ergab sich für den Vergleich zwischen Isofluran und Propofol eine LS-MWD von −0,06 (95-

%-KI: [−0,15; −0,02]; p = 0,1298) und somit anhand des 95-%-KI eine statistisch signifikant geringere Dosisintensität der Opiate-Analgetika mit Isofluran. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist aber bei Betrachtung der SMD (−0,22; 95-%-KI: [−0,50; −0,07]) wiederum nicht klinisch relevant. Auch für den Vergleich über den gesamten Sedierungszeitraum hinweg zeigte sich eine statistisch signifikant geringere Dosisintensität der Opiate-Analgetika mit Isofluran gegenüber Propofol mit einer LS-MWD von −0,09 (95-%-KI: [−0,15; −0,03]; p = 0,0036). Auch hier zeigt sich bei Betrachtung der SMD, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht klinisch relevant ist (SMD = −0,34; 95-%-KI: [−0,57; −0,11]).

Zusammenfassend lässt sich somit für alle betrachteten Zeiten ein statistisch signifikanter, aber nicht klinisch relevanter Unterschied zwischen beiden Armen zum Vorteil von Isofluran feststellen.

Inotropisches/vasopressorisches Agens

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Isofluran	Propofol	Isofluran vs. Propofol			
Pat. mit Ereignis n/N (%)	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung					
126/150 (84,0)	126/151 (83,4)	1,01 [0,91; 1,11]	1,04 [0,56; 1,93]	0,01 [−0,08; 0,09]	0,8961
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. [1] p-Wert aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die Odds Ratio). Zentrum wurde in diesem Modell als Zufallseffekt ausgeschlossen.					
Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko					

Im Isofluran-Arm erhielten über den Studienverlauf hinweg 126 Patienten (84,0 %) ein inotropisches/vasopressorisches Agens. Bei Behandlung mit Propofol war dies ebenfalls bei 126 Patienten (83,4 %) der Fall.

Ein Vergleich beider Behandlungsarme ergab ein relatives Risiko (RR) von 1,01 (95-%-KI: [0,91; 1,11]). Entsprechend wurden beim Vergleich der beiden Behandlungsarme keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Behandlung mit einem inotropischen/vasopressorischen Agens festgestellt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.6 Endpunkt Morbidität: Rescue-Therapie zur Sedierung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Morbidität: Rescue-Therapie – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Eine Rescue-Therapie war zulässig, sofern die Zielsedierung durch die Studienintervention nicht erreicht oder nicht aufrechterhalten werden konnte. Verglichen wird der Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens eine Rescue-Therapie erhalten haben. Analyse: Für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen wurden das relative Risiko (RR), die Odds Ratio (RR) und die Risikodifferenz (RD) bestimmt. Die Analysen erfolgten mit einem verallgemeinerten linearen Modell mit gemischten Effekten. Darstellung: Dargestellt werden je Behandlungsarm die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis (mindestens eine Rescue-Therapie). Für einen Vergleich beider Behandlungsarme wird das RR mit 95-%-KI, die OR mit 95-%-KI und die RD mit 95-%-KI sowie der p-Wert aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die OR) angegeben. Analysepopulation: Sicherheits-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde.
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Rescue-Therapie – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Rescue-Therapie.

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Da alle Patienten gemäß der Randomisierung behandelt wurden, entspricht die Sicherheits-Population der ITT-Population. Somit die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Rescue-Therapie zur Sedierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Isofluran	Propofol	Isofluran vs. Propofol			
Pat. mit Ereignis n/N (%)	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
Mindestens eine Rescue-Therapie					
18/150 (12,0)	24/151 (15,9)	0,75 [0,43; 1,34]	0,72 [0,37; 1,40]	−0,04 [−0,12; 0,04]	0,3318
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. [1] p-Wert aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit gemischten Effekten mit logit-Link (Modell für die Odds Ratio).					
Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko					

Im Isofluran-Arm erhielten 18 Patienten (12,0 %) im Studienverlauf eine Rescue-Therapie zur Sedierung, im Propofol-Arm waren es 24 Patienten (15,9 %).

Ein Vergleich beider Behandlungsarme ergab ein RR von 0,75 (95-%-KI: [0,43; 1,34]). Entsprechend zeigte sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Isofluran.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7 Endpunkt Morbidität: Atmung während der Sedierung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Morbidität: Atmung während der Sedierung – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Die Analyse der Atmung während der Sedierung beschreibt den Anteil der Patienten, die während der Sedierung eine erfolgreiche Atmung aufweisen, bewertet durch den Modus des Beatmungsgeräts. Dabei wurden die Beatmungsmodi wie folgt bewertet: • Voll kontrollierte mechanische Beatmung ohne Spontanatmungsversuche durch den Patienten. → Atmung nicht erfolgreich • Mechanische Beatmung mit Raum für anhaltende Spontanatmungsversuche durch den Patienten. → Atmung erfolgreich • Nur unterstützende Beatmung wie Atemdruckunterstützung oder *neurally adjusted ventilatory assist* (NAVA) ohne automatisch gegebene Atmungszyklen (außer Sicherheitsbeatmung). → Atmung erfolgreich Die Fähigkeit zur Spontanatmung wurde alle vier Stunden an den Tagen 1 und 2 evaluiert. Analyse: Als statistisches Modell wurde ein verallgemeinertes lineares Modell mit gemischten Effekten und Messwiederholungen angewandt. Behandlungsgruppe, 4-Stunden-Messung und Interaktion zwischen diesen beiden Parametern wurden als feste Effekte definiert. Das Zentrum wurde als Zufallseffekt genutzt. Der p-Wert wurde aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die Odds Ratio) berechnet. Darstellung: Dargestellt werden je Behandlungsarm die Anzahl und der Anteil an Patienten, die eine erfolgreiche Atmung zeigten. Für einen Vergleich beider Behandlungsarme wird das RR mit 95-%-KI, die OR mit 95-%-KI und die RD mit 95-%-KI sowie der p-Wert aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die OR) angegeben. Analysepopulation: Sicherheits-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde.
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Atmung während der Sedierung – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Atmung während der Sedierung.

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Atmung während der Sedierung, bewertet durch den Modus des Beatmungsgeräts, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran	Propofol	Isofluran vs. Propofol			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI][2]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI][2]**	**p-Wert[1]**
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts						
Tag 1, Mittelwert	-	-	1,20 [0,95; 1,51]	1,72 [1,12; 2,64]	0,08 [−0,02; 0,18]	0,0133

	Isofluran	Propofol	Isofluran vs. Propofol			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI][2]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI][2]**	**p-Wert[1]**
Tag 1, Stunde: 4	64/149 (43,0)	59/151 (39,1)	1,10 [0,84; 1,44]	1,37 [0,81; 2,33]	0,04 [−0,07; 0,15]	0,2398
Tag 1, Stunde: 8	65/148 (43,9)	62/151 (41,1)	1,07 [0,82; 1,40]	1,25 [0,74; 2,13]	0,03 [−0,08; 0,14]	0,4030
Tag 1, Stunde: 12	70/146 (47,9)	60/150 (40,0)	1,20 [0,92; 1,55]	1,72 [1,01; 2,93]	0,08 [−0,03; 0,19]	0,0460
Tag 1, Stunde: 16	68/142 (47,9)	57/146 (39,0)	1,26 [0,97; 1,64]	1,99 [1,17; 3,41]	0,10 [−0,01; 0,21]	0,0118
Tag 1, Stunde: 20	59/117 (50,4)	59/129 (45,7)	1,21 [0,94; 1,56]	1,84 [1,05; 3,20]	0,09 [−0,03; 0,20]	0,0318
Tag 1, Stunde: 24	26/42 (61,9)	22/36 (61,1)	1,35 [1,00; 1,84]	2,39 [1,17; 4,88]	0,14 [0,00; 0,27]	0,0168
Tag 2, Mittelwert	-	-	1,05 [0,85; 1,31]	1,51 [0,88; 2,59]	0,03 [−0,09; 0,15]	0,1311
Tag 2, Stunde: 24	28/51 (54,9)	24/55 (43,6)	1,15 [0,87; 1,54]	2,09 [0,97; 4,49]	0,08 [−0,08; 0,24]	0,0585
Tag 2, Stunde: 28	47/87 (54,0)	49/89 (55,1)	1,04 [0,81; 1,35]	1,43 [0,74; 2,73]	0,02 [−0,12; 0,17]	0,2839
Tag 2, Stunde: 32	56/93 (60,2)	50/93 (53,8)	1,12 [0,87; 1,44]	1,85 [0,98; 3,53]	0,06 [−0,08; 0,20]	0,0596
Tag 2, Stunde: 36	57/95 (60,0)	51/93 (54,8)	1,08 [0,84; 1,38]	1,65 [0,87; 3,14]	0,04 [−0,10; 0,18]	0,1249
Tag 2, Stunde: 40	50/92 (54,3)	52/89 (58,4)	0,94 [0,73; 1,20]	1,00 [0,53; 1,90]	−0,04 [−0,18; 0,10]	0,9970
Tag 2, Stunde: 44	47/80 (58,8)	43/79 (54,4)	1,02 [0,80; 1,31]	1,37 [0,71; 2,66]	0,01 [−0,13; 0,16]	0,3448
Tag 2, Stunde: 48	20/33 (60,6)	26/44 (59,1)	1,03 [0,79; 1,35]	1,44 [0,66; 3,13]	0,02 [−0,14; 0,17]	0,3583

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Statistisches Modell: Verallgemeinertes linearen Modell mit gemischten Effekten und Messwiederholungen. Behandlungsgruppe, 4-Stunden-Messung und Interaktion zwischen diesen beiden Parametern wurden als feste Effekte definiert. Das Zentrum wurde als Zufallseffekt genutzt.
[1] p-Wert aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die Odds Ratio).
[2] Wegen Konvergenzproblemen wurde das Zentrum als Zufallseffekt im Modell nicht berücksichtigt.

Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

Der Anteil der Patienten, die unter Isofluran-Behandlung eine erfolgreiche Atmung während der Sedierung zeigten, lag am Tag 1 zwischen 43,0 % und 61,9 %. Im Propofol-Arm waren es in diesen Zeitraum zwischen 39,0 % und 61,1 %.

Am Tag 2 wiesen zwischen 54,0 % und 60,6 % der Patienten im Isofluran-Arm eine erfolgreiche Atmung auf, bei Behandlung mit Propofol waren es zwischen 43,6 % und 59,1 %.

Ein Vergleich beider Behandlungsarme ergab für den Mittelwert an Tag 1 ein RR von 1,20 (95-%-KI: [0,95; 1,51]), für den Mittelwert an Tag 2 ein RR von 1,05 (95-%-KI: [0,85; 1,31]) und somit jeweils ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von

Isofluran. Zu keinem Erhebungszeitpunkt zeigten sich beim RR statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Atmung während der Sedierung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.8 Endpunkt Morbidität: Beatmung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Morbidität: Beatmung – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Der Endpunkt Beatmung wird anhand der folgenden Analysen abgebildet: • Die **Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode** ist definiert als Zeit in Tagen, in der die erste mechanische Beatmungsepisode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung andauert. Bei Entlassung auf eine andere Intensivtherapiestation ohne vorherige Indikation einer gestoppten mechanischen Beatmung werden alle Tage bis zur Entlassung aus der Intensivtherapie als Beatmungstage bewertet. Analyse: Die Berechnung der Hazard Ratios und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein Cox-Modell. Die Analyse enthält nur diejenigen Patienten, die die erste mechanische Beatmungsepisode lebend beendet haben. Darstellung: Dargestellt wird je Behandlungsarm die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis sowie die mediane Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode in Tagen mit 95-%-KI. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme wird die HR mit 95-%-KI einschließlich p-Wert dargestellt. • **Beatmungsfreie Tage** sind definiert als ein Zeitraum von 24 Stunden von Mitternacht bis Mitternacht in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, in dem der Patient am Leben war und zu keinem Zeitpunkt einen Endotrachealtubus oder eine Tracheostomie hatte und an das Beatmungsgerät angeschlossen war. Analyse: Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell. Darstellung: Dargestellt wird je Behandlungsarm die LS-MW einschließlich SE des Anteils der beatmungsfreien Tage. Für den Vergleich beider Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95-%-KI und p-Wert sowie die SMD mit 95-%-KI angegeben. Analysepopulation: Sicherheits-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde.
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Beatmung – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	unklar	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Beatmung.

Grundlage für die Analyse war die Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde und für die Nachbeobachtungsdaten zur Sicherheit über 30 Tage nach Randomisierung verfügbar waren. Allerdings liegt nicht für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine Einwilligungserklärung für dieses Follow-up vor, sodass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. Es ist somit unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat erfüllt ist; ein hohes Verzerrungspotential kann nicht ausgeschlossen werden.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95-%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95-%-KI]**	**Hazard Ratio [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage)							
91	86 (94,5)	2,07 [1,80; 2,78]	92	85 (92,4)	2,00 [1,71; 2,23]	1,04 [0,76; 1,41]	0,8137
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Die Berechnung der Hazard Ratios und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein Cox-Modell. Die Analyse enthält nur diejenigen Patienten, deren erste mechanische Beatmungsepisode lebend beendet haben. [1] p-Wert aus dem Cox-Modell.							
KI: Konfidenzintervall							

Im Isofluran-Arm betrug die mediane Dauer der ersten mechanischen Beatmungsperiode 2,07 Tage (95-%-KI: [1,80; 2,78]). Bei Behandlung mit Propofol betrug die mediane Dauer 2,00 Tage (95-%-KI: [1,71; 2,23]).

Im Vergleich der beiden Interventionen ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen, die HR betrug 1,04 (95-%-KI: [0,76; 1,41]; p = 0,8137).

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode aus Studie SED001 ist in Abbildung 4-6 dargestellt.

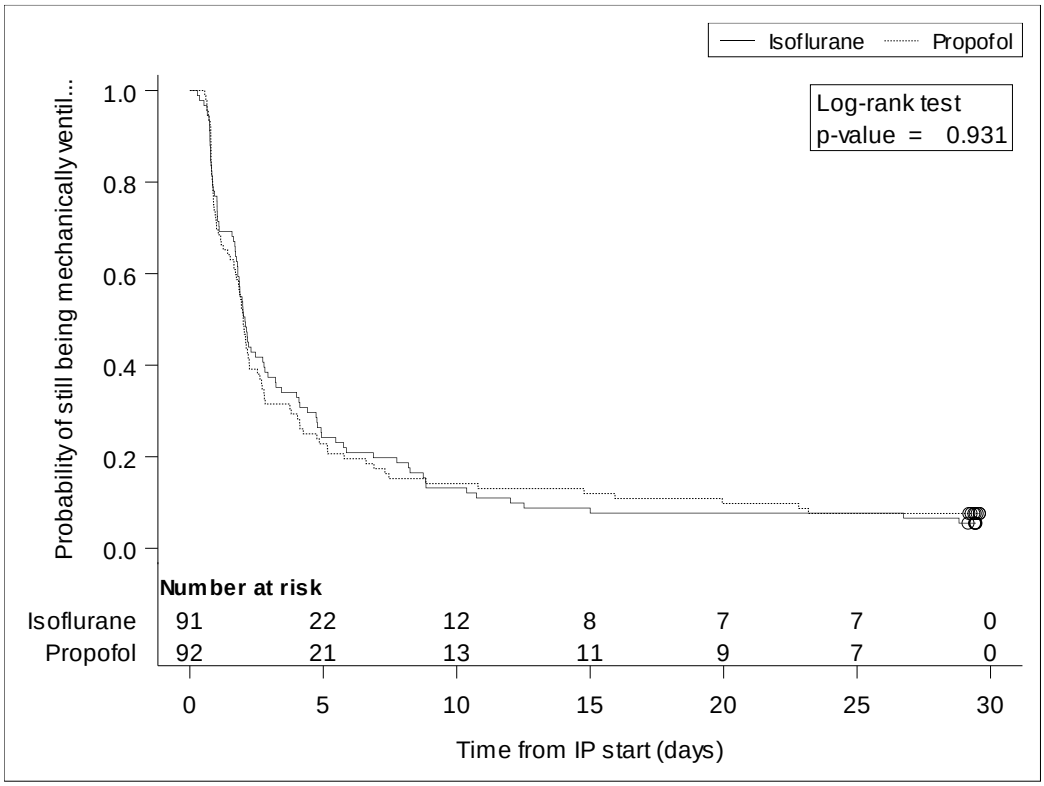

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beatmungsfreie Tage

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol	
N	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**SMD [95-%-KI]**
Anteil beatmungsfreie Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung					
117	53,55 % (5,976)	123	52,05 % (5,891)	1,50 % [−7,81; 10,82] 0,7507	0,04 [−0,21; 0,29]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell.					
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g					

Bei Behandlung mit Isofluran betrug der LS-MW des Anteils beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung 53,55 % (SE = 5,976), während er im Propofol-Arm bei 52,05 % (SE = 5,891) lag.

Im Vergleich beider Behandlungsarme ergab sich mit einer LS-MWD von 1,50 (95-%-KI: [−7,81; 10,82]; p = 0,7507) und einer SMD von 0,04 (95-%-KI: [−0,21; 0,29]) somit kein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied bezüglich des Anteils beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.9 Endpunkt Morbidität: Organversagen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität: Organversagen – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Das Organversagen ist definiert als Veränderung im Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Score in den 7 Tagen nach Randomisierung gegenüber Baseline. Der SOFA-Score dient zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos von Patienten auf der ITS und wird aus sechs Parametern, die jeweils für eine Organ- oder Organsystemfunktion charakteristisch sind, zusammengesetzt (24). Für jedes Organ bzw. Organsystem werden dabei Punkte zwischen 0 (normale Funktion) und 4 (massiv eingeschränkte Funktion) vergeben. Die betrachteten Organe bzw. Organsysteme mit berücksichtigten Parametern sind • der Atmungsapparat mit dem Oxygenierungsindex PaO_2/FiO_2 in der Einheit mmHg • das Blutgerinnungssystem (Koagulation) mit Anzahl der Thrombozyten in der Einheit $10^3/mm^3$ • die Leberfunktion mit dem Bilirubin-Wert in der Einheit µmol/L • die Nierenfunktion mit dem Kreatininwert in der Einheit µmol/L oder der Urinausscheidung • das kardiovaskuläre System mit einem mittleren arteriellen Blutdruck von weniger als 70 mmHg oder einer Gabe von Dopamin, Dobutamin, Adrenalin oder Noradrenalin • sowie die Funktion des ZNS mittels Glasgow Coma Scale. Es handelt sich um anerkannte Parameter zur Bestimmung der Funktion der jeweiligen Organe bei nicht oder nur eingeschränkt kommunikationsfähigen Patienten. Analyse: Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell mit Behandlung und SOFA-Score zu Baseline, Tag und Interaktion zwischen Tag und Behandlung als festen Effekten und Zentrum als Zufallseffekt. Im Allgemeinen wurden bei der 7-Tage-Nachbeobachtung durch Imputation fehlende Tagesstatus oder Scores mit maximalem negativem Ergebnis im Falle des Todes ersetzt. Fehlende Informationen aufgrund der Entlassung aus der Intensivtherapiestation wurden gemäß einem LOCF-Verfahren imputiert. Darstellung: Dargestellt wird für jeden Behandlungsarm das MS zu Baseline einschließlich SD sowie der LS-MW einschließlich SE pro Zeitpunkt. Zum Vergleich beider Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95-%-KI einschließlich p-Wert und die SMD mit 95-%-KI angegeben. Analysepopulation: Sicherheits-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde.

KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MS: mittleres Abweichungsquadrat (mean square); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard errror); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; ZNS: Zentrales Nervensystem

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Organversagen – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Organversagen.

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran				Propofol				Isofluran vs. Propofol	
Zeit-punkt	**N**	**N Imp.**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**N**	**N Imp.**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline (LOCF)										
Mittel-wert	88	-	8,93 (4,163)	−1,32 (0,595)	100	-	9,69 (3,744)	−1,13 (0,581)	−0,19 [−1,12; 0,73] 0,6833	−0,06 [−0,35; 0,23]
Tag 1	87	0	8,94 (4,186)	−0,21 (0,577)	94	0	9,78 (3,830)	−0,59 (0,568)	0,37 [−0,46; 1,21] 0,3812	0,13 [−0,16; 0,42]
Tag 2	88	19	8,93 (4,163)	−1,18 (0,575)	99	32	9,71 (3,759)	−1,21 (0,565)	0,03 [−0,80; 0,86] 0,9475	0,01 [−0,32; 0,35]
Tag 3	88	52	8,93 (4,163)	−1,58 (0,625)	99	62	9,71 (3,759)	−1,41 (0,609)	−0,17 [−1,23; 0,89] 0,7581	−0,07 [−0,53; 0,39]
Tag 4	88	58	8,93 (4,163)	−1,58 (0,642)	100	61	9,69 (3,744)	−1,20 (0,623)	−0,38 [−1,51; 0,75] 0,5088	−0,16 [−0,64; 0,32]
Tag 5	88	59	8,93 (4,163)	−1,59 (0,662)	100	64	9,69 (3,744)	−1,23 (0,641)	−0,36 [−1,57; 0,85] 0,5568	−0,15 [−0,63; 0,34]
Tag 6	88	59	8,93 (4,163)	−1,61 (0,695)	100	63	9,69 (3,744)	−1,19 (0,671)	−0,42 [−1,76; 0,91] 0,5328	−0,15 [−0,64; 0,33]
Tag 7	88	64	8,93 (4,163)	−1,52 (0,717)	100	61	9,69 (3,744)	−1,11 (0,691)	−0,41 [−1,83; 1,01] 0,5671	−0,15 [−0,66; 0,36]

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell mit Behandlung und SOFA-Score zu Baseline, Tag und Interaktion zwischen Tag und Behandlung als festen Effekten und Zentrum als Zufallseffekt.

Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MS: mittleres Abweichungsquadrat (mean square); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment

Der Mittelwert der Veränderung im SOFA-Score gegenüber Baseline belief sich im Isofluran-Arm auf einen LS-MW von −1,32 Punkten (SE = 0,595), im Propofol-Arm auf einen LS-MW von −1,13 Punkten (SE = 0,581). Die SMD liegt bei −0,06 (95-%-KI: [−0,35; 0,23]) und zeigt keine signifikanten und relevanten Unterschiede.

Ein Vergleich beider Behandlungsarme zeigte zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten und relevanten Unterschied in der Veränderung des SOFA-Scores gegenüber Baseline.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.10 Endpunkt Morbidität: Delir – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Morbidität: Delir – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Der Endpunkt ist definiert als Tage ohne Delir in den sieben Tagen nach Ende der Studiensedierung. Die Operationalisierung des Morbiditätsendpunkts Delir erfolgte durch die Messung der Delir-freien Tage durch den behandelnden Arzt auf Basis der „Confusion Assessment"-Methode. Die Bewertung wurde nach Möglichkeit während der täglichen Sedierungsstopps durchgeführt und es werden vier Merkmale abgefragt. Ein Delir wird diagnostiziert, wenn die Merkmale 1 und 2 sowie mindestens eines der Merkmale 3 und 4 positiv bewertet werden. • Merkmal 1: Akutes Auftreten von Veränderungen des mentalen Status oder schwankender Verlauf. • Merkmal 2: Unaufmerksamkeit. • Merkmal 3: Ungeordnetes Denken. • Merkmal 4: Verändertes Bewusstseinslevel. Analyse: Als statistisches Modell wurde ein verallgemeinertes linearen Modell mit gemischten Effekten und Messwiederholungen verwendet. Behandlungsgruppe, Tag und Interaktion zwischen diesen beiden Parametern wurden als feste Effekte definiert. Das Zentrum wurde als Zufallseffekt genutzt. Bei unbekanntem Delir-Status wegen Entlassung wurde mit LOCF imputiert. Wenn ein Patient auf der Intensivtherapiestation verstorben ist, wurde der Rest der sieben Tage als Tage mit Delir imputiert. Darstellung: Dargestellt werden je Behandlungsarm die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Ereignis sowie die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Imputation. Zum Vergleich beider Behandlungsarme wird die RR mit 90-%-KI, die OR mit 95-%-KI und die RD mit 95-%-KI aufgeführt. Der p-Wert basierend aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die OR) wird abgebildet. Analysepopulation: Sicherheits-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde.

KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Delir – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Delir.

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Tage ohne Delir aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**RR [95-%-KI][2]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI][2]**	**p-Wert[1]**
Tage ohne Delir (LOCF)								
Mittelwert	-	-	-	-	n.b.[3]	1,22 [0,74; 1,99]	0,04 [−0,03; 0,11]	0,4309
Tag 1	108/120 (90,0)	4 (3,3)	116/127 (91,3)	5 (3,9)	n.b.[3]	0,83 [0,36; 1,93]	−0,01 [−0,08; 0,07]	0,6632
Tag 2	101/120 (84,2)	16 (13,3)	112/128 (87,5)	11 (8,6)	n.b.[3]	0,69 [0,34; 1,43]	−0,03 [−0,12; 0,05]	0,3213
Tag 3	101/120 (84,2)	21 (17,5)	106/128 (82,8)	20 (15,6)	n.b.[3]	1,04 [0,53; 2,05]	0,01 [−0,08; 0,11]	0,8983
Tag 4	99/121 (81,8)	31 (25,6)	102/128 (79,7)	28 (21,9)	n.b.[3]	1,09 [0,58; 2,06]	0,02 [−0,08; 0,12]	0,7940
Tag 5	105/121 (86,8)	29 (24,0)	98/128 (76,6)	33 (25,8)	n.b.[3]	1,99 [1,02; 3,89]	0,10 [0,01; 0,20]	0,0432
Tag 6	104/121 (86,0)	36 (29,8)	98/128 (76,6)	40 (31,2)	n.b.[3]	1,85 [0,96; 3,59]	0,09 [−0,00; 0,19]	0,0662
Tag 7	103/121 (85,1)	36 (29,8)	99/128 (77,3)	43 (33,6)	n.b.[3]	1,65 [0,86; 3,17]	0,08 [−0,02; 0,17]	0,1343

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Statistisches Modell: Verallgemeinertes linearen Modell mit gemischten Effekten und Messwiederholungen. Behandlungsgruppe, Tag und Interaktion zwischen diesen beiden Parametern wurden als feste Effekte definiert. Das Zentrum wurde als Zufallseffekt genutzt.
Bei unbekanntem Delir-Status wegen Entlassung wurde mit LOCF imputiert. Wenn ein Patient auf der Intensivtherapiestation verstorben ist, wurde der Rest der sieben Tage als Tage mit Delir imputiert.
[1] p-Wert aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die Odds Ratio).
[2] Wegen Konvergenzproblemen wurde das Zentrum als Zufallseffekt im Modell nicht berücksichtigt.
[3] Modell ist nicht konvergiert.

Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

Im Isofluran-Arm lag der Anteil der Patienten ohne Delir an den 7 Tagen nach Ende der Studiensedierung zwischen 81,8 % und 90,0 %. Nach Behandlung mit Propofol betrug der Anteil der Patienten ohne Delir zwischen 76,6 % und 91,3 %.

Bei einem Vergleich der beiden Behandlungsarme bezüglich des Anteils der Patienten ohne Delir war das RR jeweils nicht berechenbar. Die OR betrug für den Mittelwert über die 7 Tage nach Ende der Studiensedierung 1,22 (95-%-KI: [0,74; 1,99]), dies bedeutet einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Isofluran. Für die einzelnen Tage nach Ende der Studiensedierung ergaben sich zumeist ebenfalls keine statistisch signifikanten

Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der OR, nur zu Tag 5 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Isofluran mit einer OR von 1,99 (95-%-KI: [1,02; 3,89]; p = 0,0432).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.11 Endpunkt Morbidität: Koma – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Morbidität: Koma – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Der Endpunkt wird anhand zweier Analysen abgebildet: • **Veränderung im Koma-Status (Glasgow Coma Score, GCS):** Bei der Messung des Koma-Status mittels des GCS werden bei den täglichen Sedierungsstopps nach 24 h bzw. nach 48 h drei Bereiche überprüft: das Öffnen der Augen, die verbale Reaktionsfähigkeit sowie die motorische Reaktionsfähigkeit. Dabei erreichen die Patienten je nach Kategorie maximal 4, 5 oder 6 Punkte. Insgesamt werden somit maximal 15 Punkte vergeben. Eine hohe Punktzahl zeigt einen wachen Zustand an (kein Koma). Analyse: Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell. Darstellung: Dargestellt wird je Behandlungsarm das MS einschließlich SD der Veränderungen gegenüber Baseline sowie der LS-MW einschließlich SE. Zum Vergleich beider Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95-%-KI und p-Wert sowie die SMD mit 95-%-KI gezeigt. • **Tage ohne Koma** sind definiert als Anteil der Koma-freien Tage bewertet anhand der GCS innerhalb von 7 Tagen nach Ende der Studiensedierung. Analyse: Als statistisches Modell wurde ein verallgemeinertes lineares Modell mit gemischten Effekten und Messwiederholungen angewandt. Behandlungsgruppe, Tag und Interaktion zwischen diesen beiden Parametern wurden als feste Effekte definiert. Das Zentrum wurde als Zufallseffekt genutzt. Bei unbekanntem Koma-Status wegen Entlassung wurde mit LOCF imputiert. Wenn ein Patient auf der Intensivtherapiestation verstorben ist, wurde der Rest der sieben Tage als Tage mit Koma imputiert. Darstellung: Dargestellt werden je Behandlungsarm die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Ereignis sowie die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Imputation. Zum Vergleich beider Behandlungsarme wird die RR mit 90-%-KI, die OR mit 95-%-KI und die RD mit 95-%-KI aufgeführt. Der p-Wert basierend aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die OR) wird abgebildet. Analysepopulation: Sicherheits-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde.

GCS: Glasgow Coma Score; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MS: mittleres Abweichungsquadrat (mean square); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Koma – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Koma.

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung im Koma-Status (Glasgow Coma Score)

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung im Koma-Status, gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
Zeitpunkt	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**SMD [95-%-KI]**
Veränderung im Koma-Status, gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS)								
24 Stunden	91	5,55 (4,110)	3,15 (0,713)	91	5,37 (4,068)	4,15 (0,709)	−1,00 [−2,33; 0,32] 0,1375	−0,22 [−0,51; 0,07]
48 Stunden	54	6,31 (4,710)	2,54 (0,787)	56	6,41 (4,670)	2,65 (0,751)	−0,11 [−1,52; 1,29] 0,8731	−0,03 [−0,40; 0,34]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell.								
GCS: Glasgow Coma Score; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; MS: mittleres Abweichungsquadrat (mean square); SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g								

Unter Behandlung mit Isofluran betrug der LS-MW der Veränderung im Koma-Status gegenüber Baseline 3,15 Punkte (SE = 0,713), im Propofol-Arm 4,15 Punkte (SE = 0,709). Für den Zeitpunkt 48 Stunden betrug der entsprechende LS-MW im Isofluran-Arm 2,54 Punkte (SE = 0,787) und im Propofol-Arm 2,65 Punkte (SE = 0,751).

Im Vergleich beider Behandlungsarme ergaben keine statistisch signifikanten und relevanten Unterschiede.

Tage ohne Koma

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Tage ohne Koma aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**RR [95-%-KI][2]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI][2]**	**p-Wert[1]**
Tage ohne Koma (LOCF)								
Mittelwert	-	-	-	-	n.b.[3]	1,41 [0,89; 2,22]	0,05 [−0,03; 0,13]	0,1453
Tag 1	92/121 (76,0)	3 (2,5)	90/129 (69,8)	5 (3,9)	n.b.[3]	1,45 [0,82; 2,57]	0,06 [−0,05; 0,17]	0,2033
Tag 2	91/121 (75,2)	15 (12,4)	95/129 (73,6)	10 (7,8)	n.b.[3]	1,12 [0,63; 2,00]	0,02 [−0,09; 0,12]	0,6982

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol			
Zeitpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Imp. n (%)**	**RR [95-%-KI][2]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI][2]**	**p-Wert[1]**
Tag 3	100/121 (82,6)	19 (15,7)	98/129 (76,0)	18 (14,0)	n.b.[3]	1,61 [0,86; 3,01]	0,07 [−0,03; 0,17]	0,1393
Tag 4	97/121 (80,2)	30 (24,8)	95/129 (73,6)	27 (20,9)	n.b.[3]	1,54 [0,84; 2,82]	0,07 [−0,04; 0,17]	0,1592
Tag 5	96/121 (79,3)	28 (23,1)	97/129 (75,2)	31 (24,0)	n.b.[3]	1,34 [0,73; 2,45]	0,04 [−0,06; 0,15]	0,3448
Tag 6	96/121 (79,3)	35 (28,9)	97/129 (75,2)	40 (31,0)	n.b.[3]	1,34 [0,73; 2,45]	0,04 [−0,06; 0,15]	0,3432
Tag 7	98/121 (81,0)	37 (30,6)	97/129 (75,2)	40 (31,0)	n.b.[3]	1,50 [0,81; 2,78]	0,06 [−0,04; 0,16]	0,1940

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Statistisches Modell: Verallgemeinertes linearen Modell mit gemischten Effekten und Messwiederholungen. Behandlungsgruppe, Tag und Interaktion zwischen diesen beiden Parametern wurden als feste Effekte definiert. Das Zentrum wurde als Zufallseffekt genutzt.
Bei unbekanntem Koma-Status wegen Entlassung wurde mit LOCF imputiert. Wenn ein Patient auf der Intensivtherapiestation verstorben ist, wurde der Rest der sieben Tage als Tage mit Koma imputiert.
[1] p-Wert aus dem Modell mit logit-Link (Modell für die Odds Ratio).
[2] Wegen Konvergenzproblemen wurde das Zentrum als Zufallseffekt im Modell nicht berücksichtigt.
[3] Modell ist nicht konvergiert.

Imp.: Imputation; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

Im Isofluran-Arm lag der Anteil der Patienten ohne Koma an den 7 Tagen nach Ende der Studiensedierung zwischen 75,2 % und 81,0 %. Nach Behandlung mit Propofol betrug der Anteil der Patienten ohne Koma zwischen 69,8 % und 76,0 %.

Bei einem Vergleich der beiden Behandlungsarme bezüglich des Anteils der Patienten ohne Koma war das RR jeweils nicht berechenbar. Die OR betrug für den Mittelwert über die 7 Tage nach Ende der Studiensedierung 1,41 (95-%-KI: [0,89; 2,22]), dies bedeutet einen numerischen, aber statistisch nicht signifikanten Vorteil zugunsten von Isofluran. Für jeden der einzelnen Tage nach Ende der Studiensedierung ergab sich jeweils ebenfalls ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Isofluran.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.12 Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur Extubation – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität: Zeit bis zur Extubation – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Die Zeit bis zur Extubation wurde in Stunden erhoben und stellt die Zeit dar, in der ein Patient im Studienverlauf intubiert war, endend mit der Extubation. Die Zeit bis zur Extubation wurde nur für die Zeit zwischen dem letzten Sedierungsstopp vor einer erfolgreichen Extubation analysiert. Analyse: Die Berechnung der Hazard Ratios und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein Cox-Modell adjustiert für Zentrum, Alter und RASS bei Ende der dauerhaften Sedierung. Die Analyse basiert auf allen Patienten mit vollständiger Datenmatrix (Behandlungsgruppe, Zentrum, Alter, RASS bei Ende der dauerhaften Sedierung). Darstellung: Dargestellt werden die Anzahl und der Anteil der Patienten, die extubiert wurden. Für diese Patienten mit Ereignis wird je Behandlungsarm die mediane Zeit bis zur Extubation in Stunden angegeben. Zum Vergleich beider Behandlungsarme wird die HR mit 95-%-KI und zugehörigem p-Wert dargestellt. Analysepopulation: Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität: Zeit bis zur Extubation – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation.

Grundlage für die Analyse ist die ITT-Population. Somit stellen die dargestellten Analysen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95-%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95-%-KI]**	**Hazard Ratio [95-%-KI][2]**	**p-Wert[1,2]**
Zeit bis zur Extubation (Stunden)							
60	55 (91,7)	0,50 [0,30; 1,08]	67	63 (94,0)	0,67 [0,47; 1,12]	1,29 [0,86; 1,93]	0,2124
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Berechnung der Hazard Ratios und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein Cox-Modell adjustiert für Zentrum, Alter und RASS bei Ende der dauerhaften Sedierung. Die Analyse basiert auf allen Patienten mit vollständiger Datenmatrix (Behandlungsgruppe, Zentrum, Alter, RASS bei Ende der dauerhaften Sedierung). [1] p-Wert aus dem Cox-Modell. [2] Da die Annahme der Proportional Hazard verletzt ist, sollten die Schätzer mit Vorsicht interpretiert werden.							
KI: Konfidenzintervall; RASS: Richmond Agitation Sedation Scale							

Im Isofluran-Arm wurden 55 Patienten (91,7 %) im Studienverlauf extubiert, im Propofol-Arm waren es 63 (94,0 %). Die mediane Zeit bis zur Extubation lag mit Isofluran bei 0,50 Stunden (95-%-KI: [0,30; 1,08]), mit Propofol bei 0,67 Stunden (95-%-KI: [0,47; 1,12]).

Im Vergleich beider Behandlungsarme wurde eine HR von 1,29 (95-%-KI: [0,86; 1,93], p = 0,2124) berechnet. Somit konnte bezüglich der Zeit bis zur Extubation ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Isofluran festgestellt werden.

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation aus Studie SED001 ist in Abbildung 4-7 dargestellt.

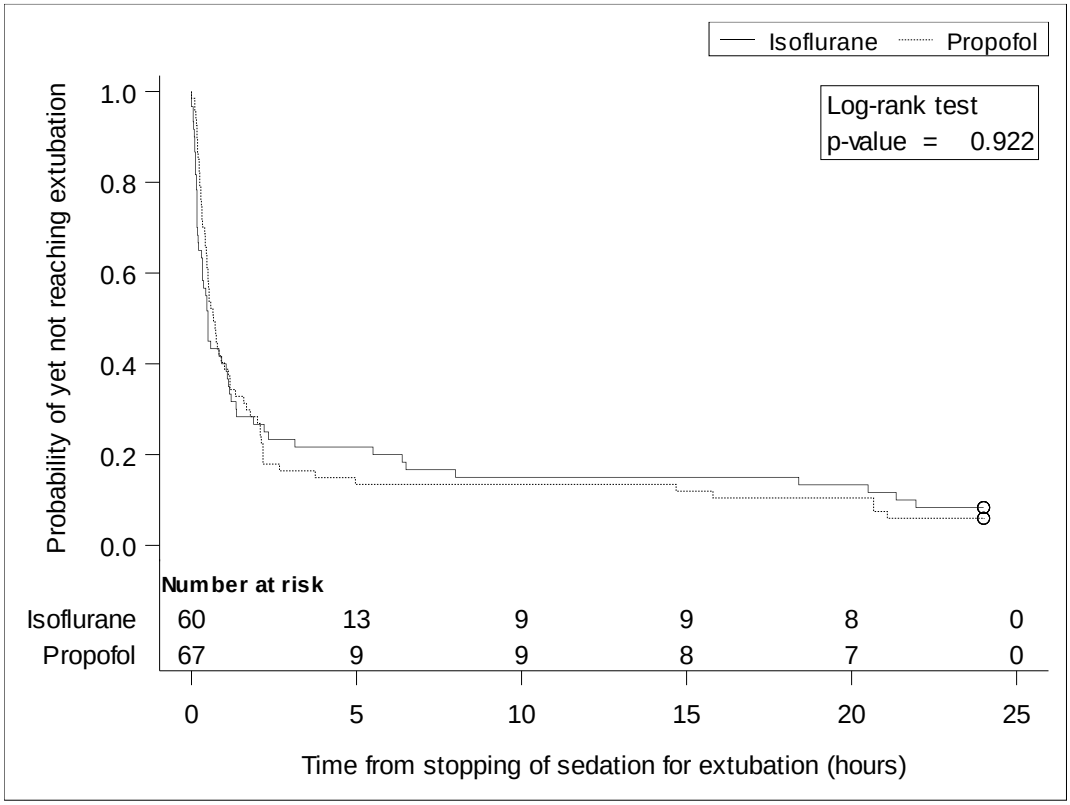

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.13 Endpunkt Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation – RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Der Endpunkt wird anhand zweier Analysen abgebildet: • Die **Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation** ist definiert als Dauer des Aufenthalts auf der Intensivtherapiestation in Tagen innerhalb der 30 Tage nach Randomisierung. Analyse: Die Berechnung der Hazard Ratios und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein Cox-Modell. Die Analyse enthält nur diejenigen Patienten, die die erste mechanische Beatmungsepisode lebend beendet haben. Darstellung: Dargestellt werden je Behandlungsarm die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung in Tagen. Zum Vergleich beider Behandlungsarme wird die HR mit 95-%-KI und zugehörigem p-Wert angegeben. • **Tage ohne Intensivtherapiestation** ist definiert als Anteil der Tage ohne Aufenthalt des Patienten auf der Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung, Analyse: Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell. Im Allgemeinen wurden bei der 30-Tage-Nachbeobachtung durch Imputation fehlende Tagesstatus mit maximalem negativem Ergebnis im Falle des Todes ersetzt. Fehlende Informationen aufgrund der Entlassung aus der Intensivtherapiestation wurden gemäß einem Last Observation Carried Forward (LOCF)-Verfahren imputiert. Darstellung: Dargestellt wird je Behandlungsarm der LS-MW einschließlich SE des Anteils der Tage ohne Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung. Zum Vergleich beider Behandlungsarme wird die LS-MWD mit 95-%-KI und zugehörigem p-Wert sowie die SMD mit 95-%-KI angeben. Analysepopulation: Sicherheits-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde.

KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation – RCT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	unklar	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation.

Grundlage für die Analyse war die Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde und für die Nachbeobachtungsdaten zur Sicherheit über 30 Tage nach Randomisierung verfügbar waren. Allerdings liegt nicht für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine Einwilligungserklärung für dieses Follow-up vor, sodass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. Es ist somit unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat erfüllt ist; ein hohes Verzerrungspotential kann nicht ausgeschlossen werden.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95-%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95-%-KI]**	**Hazard Ratio [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage)							
95	76 (80,0)	8,31 [6,36; 12,50]	102	74 (72,5)	9,50 [7,33; 15,33]	1,22 [0,88; 1,69]	0,2303
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Die Berechnung der Hazard Ratios und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein Cox-Modell. Die Analyse enthält nur diejenigen Patienten, deren erste mechanische Beatmungsepisode lebend beendet haben. [1] p-Wert aus dem Cox-Modell.							
KI: Konfidenzintervall							

Patienten, die mit Isofluran behandelt worden waren, wurden im Median nach 8,31 Tagen (95-%-KI: [6,36; 12,50]) aus der Intensivtherapiestation entlassen. Im Propofol-Arm lag der Median bei 9,50 Tagen (95-%-KI: [7,33; 15,33]).

Im Vergleich beider Behandlungsarme ergab sich mit einer HR von 1,22 (95-%-KI: [0,88; 1,69]; p = 0,2303) ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Isofluran.

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation aus Studie SED001 ist in Abbildung 4-8 dargestellt.

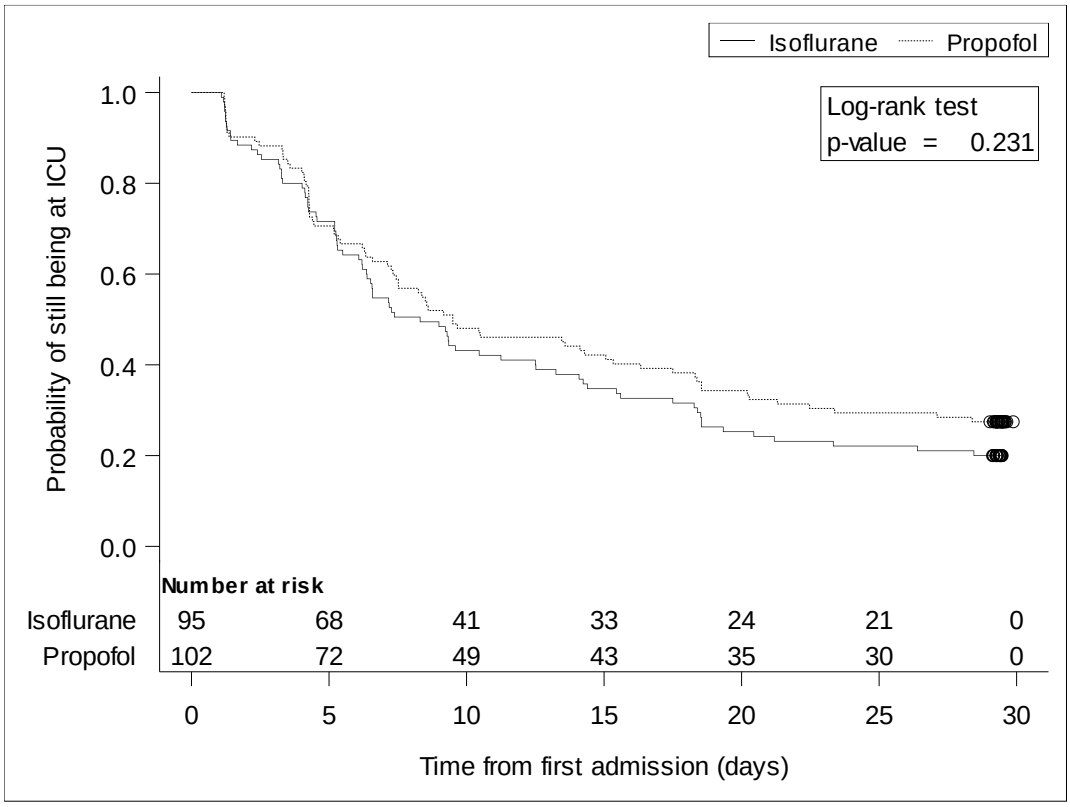

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tage ohne Intensivtherapiestation

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol	
N	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95-%-KI] p-Wert**	**SMD [95-%-KI]**
Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung					
120	40,75 % (5,831)	126	36,61 % (5,766)	4,14 % [−4,46; 12,73] 0,3439	0,12 [−0,13; 0,37]
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Die Berechnung der Schätzer und des zugehörigen p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell.					
KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g					

Für den Isofluran-Arm lag der Anteil der Tage ohne Intensivtherapiestation bei einem LS-MW von 40,75 % (SE = 5,831). Bei Behandlung mit Propofol betrug der LS-MW 36,61 % (SE = 5,766).

Im Vergleich beider Behandlungsarme ergab sich eine LS-MWD von 4,14 (95-%-KI: [−4,46; 12,73]; p = 0,3439) und eine SMD von 0,12 (95-%-KI: [−0,13; 0,37]). Somit konnte ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied zugunsten von Isofluran hinsichtlich der Tage ohne Intensivtherapiestation festgestellt werden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.14 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse - RCT

Studie	Operationalisierung
SED001	Die Aufzeichnung unerwünschter Ereignisse (UE) begann mit der Verabreichung der Prüfmedikation. Schwerwiegende UE wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung aufgenommen. Alle UE wurden als *„Treatment-Emergent Adverse Events“* (TEAE) erfasst, also als UE, die während der Behandlung mit dem Studienmedikament auftraten oder sich verschlechterten, wobei die Zeit ab Beginn der Behandlung bis 24 h nach Ende der Studiensedierung betrachtet wurde. Die UE wurden nach der MedDRA Version 20.1 kodiert. Es erfolgte eine Einteilung in die Schweregrade mild (klinische oder diagnostische Beobachtung, keine Behandlung notwendig), moderat (minimale, lokale oder nichtinvasive Behandlung angezeigt) und schwer (Behandlung notwendig). UE wurden wie folgt analysiert: • Überblick: o Jegliche UE (ergänzend dargestellt) o Schwerwiegende UE o Schwere UE o UE, die zum Therapieabbruch führten • Jegliche UE nach SOC und PT (Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder in ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe) • Schwerwiegende UE nach SOC und PT (Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder in ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe) • Schwere UE nach SOC und PT ((Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder in ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe) • UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptiv dargestellt) • UE nach höchstem Schweregrad Darstellung: Dargestellt werden für jede Behandlungsgruppe die Anzahl und der Anteil der Patienten. Für den Vergleich beider Behandlungsarme werden das RR mit 95-%-KI, die OR mit 95-%-KI, die RD mit 95-%-KI sowie der p-Wert aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit gemischten Effekten für das RR dargestellt. Analysepopulation: Sicherheits-Population. Diese Population umfasst alle Patienten, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde.
KI: Konfidenzintervall, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten, OR: Odds Ratio, PT: MedDRA Preferred Term, RR: Relatives Risiko, SOC: System Organ Class, UE: Unerwünschte Ereignisse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SED001	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse (UE), da UE objektiv feststellbar sind.

Grundlage für die Analyse war die Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Dies stellt eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Unerwünschte Ereignisse, Überblick

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, Überblick, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran	Propofol	Isofluran vs. Propofol			
Endpunkt	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	71/150 (47,3)	53/151 (35,1)	1,37 [1,04; 1,80]	1,68 [1,02; 2,77]	0,13 [0,02; 0,24]	0,0279
Schwerwiegende UE	9/150 (6,0)	6/151 (4,0)	1,52 [0,53; 4,36]	1,56 [0,51; 4,78]	n.b.[2]	0,4162
Schwere UE	11/150 (7,3)	7/151 (4,6)	1,59 [0,61; 4,17]	1,63 [0,58; 4,56]	n.b.[2]	0,3312
UE, die zum Therapie-abbruch führten	3/150 (2,0)	0/151 (0,0)	n.b.[2]	n.b.[2]	n.b.[2]	n.b.
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. [1] p-Wert aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit gemischten Effekten für das Relative Risiko. [2] Modell ist nicht konvergiert.						
KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko						

In der Studie SED001 trat mit Isofluran bei 71 Patienten (47,3 %) und mit Propofol bei 53 Patienten (35,1 %) mindestens ein UE auf. Im Vergleich beider Behandlungsarme ergab sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Isofluran mit einem RR von 1,37 (95-%-KI: [1,04; 1,80]; p = 0,0279). Die UE jeglichen Schwergrades werden nur ergänzend dargestellt, da dieser Endpunkt auch leichte Abweichungen von Laborparameter enthält, die nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis darstellen.

Schwerwiegende UE ereigneten sich mit Isofluran bei 9 (6,0 %) und mit Propofol bei 6 Patienten (4,0 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einem RR von 1,52 (95-%-KI: [0,53; 4,36]; p = 0,4162).

Schwere UE ereigneten sich mit Isofluran bei 11 (7,3 %) und mit Propofol bei 7 Patienten (4,6 %). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einem RR von 1,59 (95-%-KI: [0,61; 4,17]; p = 0,3312).

UE, die zum Therapieabbruch führten, ereigneten sich mit Isofluran bei 3 Patienten (2,0 %) und mit Propofol bei keinem Patienten (0,0 %). Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht berechenbar, da das Modell nicht konvergiert ist.

Jegliche UE nach SOC und PT

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran	Propofol	Isofluran vs. Propofol			
SOC PT	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95-%-KI]**	**OR [95-%-KI]**	**RD [95-%-KI]**	**p-Wert[1]**
Herzerkrankungen	19/150 (12,7)	12/151 (7,9)	1,60 [0,78; 3,29]	1,68 [0,75; 3,74]	n.b.[2]	0,1931
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5/150 (3,3)	10/151 (6,6)	0,50 [0,17; 1,52]	0,48 [0,15; 1,54]	n.b.[2]	0,2108
Untersuchungen	11/150 (7,3)	7/151 (4,6)	1,56 [0,62; 3,91]	1,69 [0,58; 4,95]	n.b.[2]	0,3250
Psychiatrische Erkrankungen	12/150 (8,0)	12/151 (7,9)	1,01 [0,47; 2,16]	1,01 [0,41; 2,53]	n.b.[2]	0,9840
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	14/150 (9,3)	8/151 (5,3)	1,78 [0,77; 4,12]	1,92 [0,71; 5,15]	n.b.[2]	0,1666
Gefäßerkrankungen	16/150 (10,7)	6/151 (4,0)	2,65 [1,04; 6,73]	2,99 [1,06; 8,47]	n.b.[2]	0,0411
Hypertonie	10/150 (6,7)	2/151 (1,3)	5,02 [1,07; 23,46]	5,82 [1,11; 30,39]	n.b.[2]	0,0411

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.
[1] p-Wert aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit gemischten Effekten für das Relative Risiko.
[2] Modell ist nicht konvergiert.

KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA System Organ Class

In der Studie SED001 traten mit Isofluran am häufigsten UE jeglichen Schweregrades auf, die der SOC „Herzerkrankungen“ zuzuordnen sind (bei 19 Patienten (12,7 %) gegenüber 12 Patienten (7,9 %) mit Propofol). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch nicht signifikant mit einem RR von 1,60 (95-%-KI: [0,78; 3,29]; p = 0,1931).

UE der SOC „Gefäßerkrankungen“ traten mit Isofluran häufiger auf (bei 16 Patienten (10,7 %)) gegenüber 6 Patienten (4,0 %) mit Propofol). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant mit einem RR von 2,65 (95-%-KI: [1,04; 6,73]; p = 0,0411).

Für alle weiteren UE nach SOC mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder in ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Das häufigste Einzel-UE nach PT mit Isofluran war Hypertonie. Dieses UE trat mit Isofluran häufiger auf (bei 10 Patienten (6,7 %) gegenüber 2 Patienten (1,3 %) mit Propofol). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant mit einem RR von 5,02 (95-%-KI: [1,07; 23,46]; p = 0,0411). Es ereigneten sich keine weiteren UE nach PT mit

einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder in ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe.

Schwerwiegende UE nach SOC und PT

Es traten keine schwerwiegenden UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder in ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

Schwere UE nach SOC und PT

Es traten keine schweren UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder in ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe auf.

UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT (deskriptiv dargestellt)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran	**Propofol**
SOC **PT**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**
Herzerkrankungen	1/150 (0,7)	0/151 (0,0)
Kardiogener Schock	1/150 (0,7)	0/151 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1/150 (0,7)	0/151 (0,0)
Hirnblutung	1/150 (0,7)	0/151 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1/150 (0,7)	0/151 (0,0)
akute Nierenschädigung	1/150 (0,7)	0/151 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1/150 (0,7)	0/151 (0,0)
respiratorische Insuffizienz	1/150 (0,7)	0/151 (0,0)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.		
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; Pat.: Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; SOC: MedDRA System Organ Class		

In der Studie SED001 traten in der Behandlungsgruppe mit Isofluran vier UEs auf, die zum Therapieabbruch führten: SOC „Herzerkrankung“ mit PT „kardiogener Schock“, SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ mit PT „Hirnblutung“, SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit PT „akute Nierenschädigung“, sowie SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit PT „respiratorische Insuffizienz“. Es war jeweils ein Patient betroffen. In der Behandlungsgruppe mit Propofol traten keine UEs auf, die zum Therapieabbruch führten.

UE nach höchstem Schweregrad (deskriptiv dargestellt)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Jegliche unerwünschte Ereignisse nach höchstem Schweregrad aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran	Propofol
Schweregrad	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**
Mild	19/150 (12,7)	11/151 (7,3)
Moderat	41/150 (27,3)	35/151 (23,2)
Schwer	11/150 (7,3)	7/151 (4,6)
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Quelle: CSR Table 14.19 (66)		
Pat.: Patienten		

In der Studie SED001 traten mit Isofluran bei 19 Patienten (12,7 %) und mit Propofol bei 11 Patienten (7,3 %) nur milde UE auf. UE mit maximal moderatem Schweregrad wurden mit Isofluran bei 41 Patienten (27,3 %) und mit Propofol bei 35 Patienten (23,2 %) beobachtet. Schwere UE erlitten mit Isofluran 11 Patienten (7,3 %), mit Propofol 7 Patienten (4,6 %).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SED001 wurde vornehmlich in Deutschland durchgeführt und bildet somit den deutschen Versorgungskontext ab (siehe auch 4.3.1.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.15 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-66: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	**Altersgruppe[a]**	**Geschlecht[b]**	**Art der Aufnahme[c]**
Morbidität: Gesamtüberleben			
Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage)	○	○	○
Morbidität: Sedierungstiefe			
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (ITT-Population)	○	○	○
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population)	○	○	●
Morbidität: Zeit bis zum Erwachen			
Zeit bis zum Erwachen, 24 Stunden	○	○	○
Zeit bis zum Erwachen, 48 Stunden	○	○	○
Morbidität: Schmerz			
BPS-Gesamtscore, vor 24-Stunden-Aufwachtest	○	○	○
BPS-Gesamtscore, nach 24-Stunden-Aufwachtest	○	○	○
BPS-Gesamtscore, gesamter Sedierungszeitraum	○	○	○
Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe			
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, vor 24-Stunden-Aufwachtest	○	○	○
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, nach 24-Stunden-Aufwachtest	○	○	○
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, gesamter Sedierungszeitraum	○	○	○
Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung	○	○	○
Morbidität: Rescue-Therapie zur Sedierung			
Mindestens eine Rescue-Therapie	○	○	○
Morbidität: Atmung während der Sedierung			
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts, Tag 1	○	○	○
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts, Tag 2	○	○	○

Endpunkt	Altersgruppe[a]	Geschlecht[b]	Art der Aufnahme[c]
Morbidität: Beatmung			
Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung	○	○	○
Anteil beatmungsfreie Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung	○	○	○
Morbidität: Organversagen			
Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline (LOCF), Mittelwert	○	○	○
Morbidität: Delir			
Tage ohne Delir	○	○	○
Morbidität: Koma			
Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 24 Stunden	○	○	○
Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 48 Stunden	○	○	○
Tage ohne Koma	○	○	○
Morbidität: Zeit bis zur Extubation			
Zeit bis zur Extubation	○	○	○
Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation			
Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung	○	○	○
Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse (UE)			
Jegliche UE	○	○	○
Jegliche UE nach SOC: Gefäßerkrankungen	○	○	○
Schwere UE	n.d.[d]	n.d.[d]	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

BPS: Behavioral Pain Scale; GCS: Glasgow Coma Score; k.A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.b.: nicht berechenbar; SOC: System Organ Class; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UE: Unerwünschte Ereignisse

a: 18 – 64 Jahre vs. 65 – 84 Jahre; die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

b: weiblich vs. männlich

c: Aufnahme als Notfall vs. geplante Aufnahme

d: weniger als 10 Patienten pro Subgruppe

Die folgenden Subgruppenanalysen wurden für alle Endpunkte durchgeführt und dargestellt:

- Subgruppenanalyse nach Altersgruppe, Unterscheidung 18 – 64 Jahre vs. 65 – 84 Jahre; die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (weniger als 10 Patienten je Gruppe) nicht dargestellt. Die Unterscheidung in die Altersgruppen entspricht dem Vorgehen für die Demografie im CSR.

- Geschlecht: weiblich vs. männlich

- Art der Aufnahme: Aufnahme als Notfall vs. geplante Aufnahme. Diese Subgruppenanalyse war für den primären Endpunkt der Studie präspezifiziert.

Für weitere Ausführungen wird auf Abschnitt 4.2.5.5 verwiesen.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-67 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-67: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für SED001

Endpunkt	Altersgruppe[a]	Geschlecht[b]	Art der Aufnahme[c]
Morbidität: Gesamtüberleben			
Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage)	0,6562	0,5797	**0,0496**
Morbidität: Sedierungstiefe			
Zeitanteil im RASS-Zielintervall	**0,0435**	**0,0348**	0,3810
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population)	**0,0135**	0,0582	0,5451
Morbidität: Zeit bis zum Erwachen			
Zeit bis zum Erwachen, 24 Stunden	0,1546	0,4811	0,6067
Zeit bis zum Erwachen, 48 Stunden	0,7259	0,9104	**0,0220**
Morbidität: Schmerz			
BPS-Gesamtscore, vor 24-Stunden-Aufwachtest	0,5967	0,1032	0,0960
BPS-Gesamtscore, nach 24-Stunden-Aufwachtest	0,1688	0,5528	0,6184
BPS-Gesamtscore, gesamter Sedierungszeitraum	0,4917	0,1610	0,5436
Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe			
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, vor 24-Stunden-Aufwachtest	0,6362	0,5897	0,9893
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, nach 24-Stunden-Aufwachtest	0,1739	0,6696	0,8647

Endpunkt	Altersgruppe[a]	Geschlecht[b]	Art der Aufnahme[c]
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, gesamter Sedierungszeitraum	0,7277	0,7488	0,9996
Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität: Rescue-Therapie zur Sedierung			
Mindestens eine Rescue-Therapie	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität: Atmung während der Sedierung			
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts, Tag 1	n.b.	0,9568	0,3389
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts, Tag 2	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität: Beatmung			
Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung	0,2866	0,4412	0,1308
Anteil beatmungsfreie Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung	0,2583	0,3426	0,1547
Morbidität: Organversagen			
Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline (LOCF), Mittelwert	0,5600	0,5454	0,2471
Morbidität: Delir			
Tage ohne Delir	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität: Koma			
Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 24 Stunden	0,3391	0,9337	0,0844
Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 48 Stunden	0,7581	0,4922	0,8932
Tage ohne Koma	n.b.	n.b.	n.b.
Morbidität: Zeit bis zur Extubation			
Zeit bis zur Extubation	0,4997	**0,0122**	0,0910
Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation			
Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung	0,3222	0,1623	0,6439
Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung	**0,0421**	0,2495	0,6304
Unerwünschte Ereignisse (UE)			
Jegliche UE	n.b.	n.b.	0,1207
Jegliche UE nach SOC: Gefaesserkrankungen	0,9038	n.b.	0,6576
Schwere UE	k.A.[d]	k.A.[d]	n.b.

Endpunkt	Altersgruppe[a]	Geschlecht[b]	Art der Aufnahme[c]
BPS: Behavioral Pain Scale; GCS: Glasgow Coma Score; k.A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.b.: nicht berechenbar; SOC: System Organ Clas; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UE: Unerwünschte Ereignisse a: 18 – 64 Jahre vs. 65 – 84 Jahre; die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt. b: weiblich vs. männlich c: Aufnahme als Notfall vs. geplante Aufnahme d: weniger als 10 Ereignisse pro Subgruppe			

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Für binäre Ereignisse wurden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Ergebnisse zu UE nach SOC und PT wurden nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt. Ein statistisch signifikanter Interaktionsterm kann auf eine relevante Effektmodifikation hindeuten.

Sämtliche durchgeführten Subgruppenanalysen, auch die mit statistisch nicht signifikantem Interaktionsterm, befinden sich in Anhang 4-G.

Da mit SED001 nur eine relevante Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Mortalität: Gesamtüberleben

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**p-Wert (Int.)**
Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage) - Art der Aufnahme								**0,0496**
Aufnahme als Notfall	78	26 (33,3)	n.b. [28,18; n.b.]	85	19 (22,4)	n.b.	1,40 [0,76; 2,57] 0,2787	
Geplante Aufnahme	42	2 (4,8)	n.b.	44	7 (15,9)	n.b.	0,26 [0,05; 1,25] 0,0923	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Die Berechnung der Hazard Ratios und der p-Werte erfolgte durch ein Cox-Modell. [1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.								
Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall								

Für den Endpunkt Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung zeigten sich in der Subgruppenanalyse nach Art der Aufnahme weder bei den Patienten mit Aufnahme als Notfall noch bei den Patienten mit geplanter Aufnahme statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine fazitrelevante Effektmodifikation liegt somit nicht vor.

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10 dargestellt.

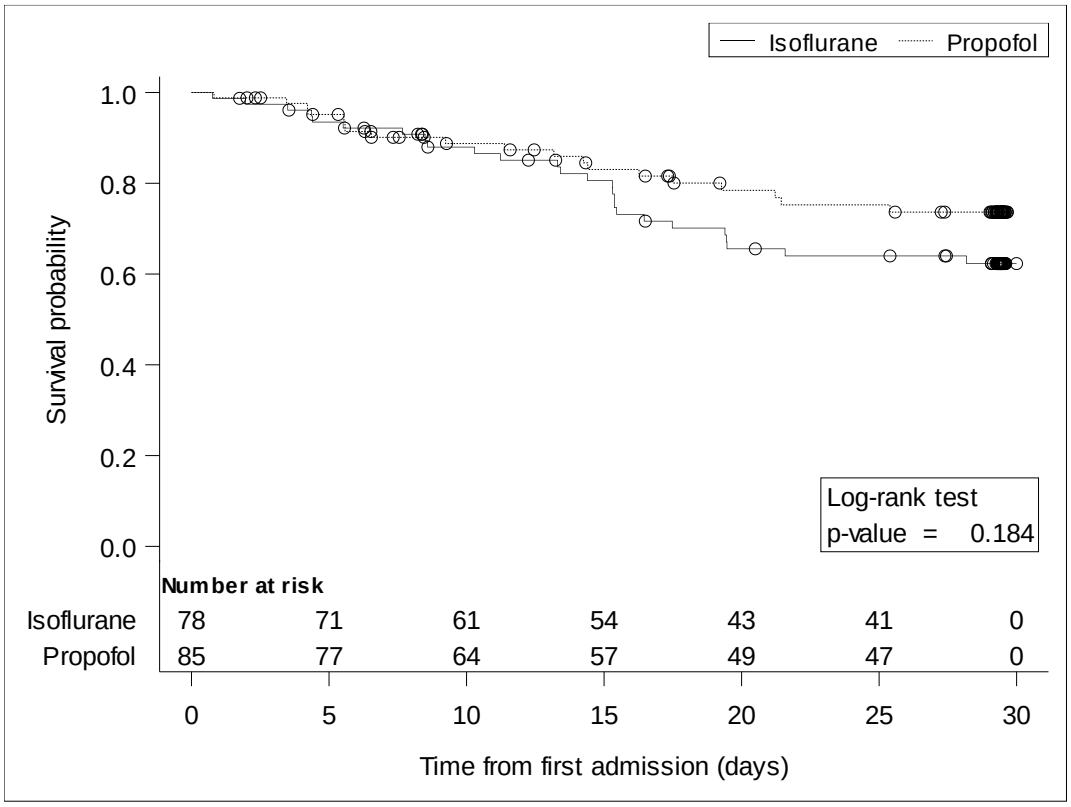

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

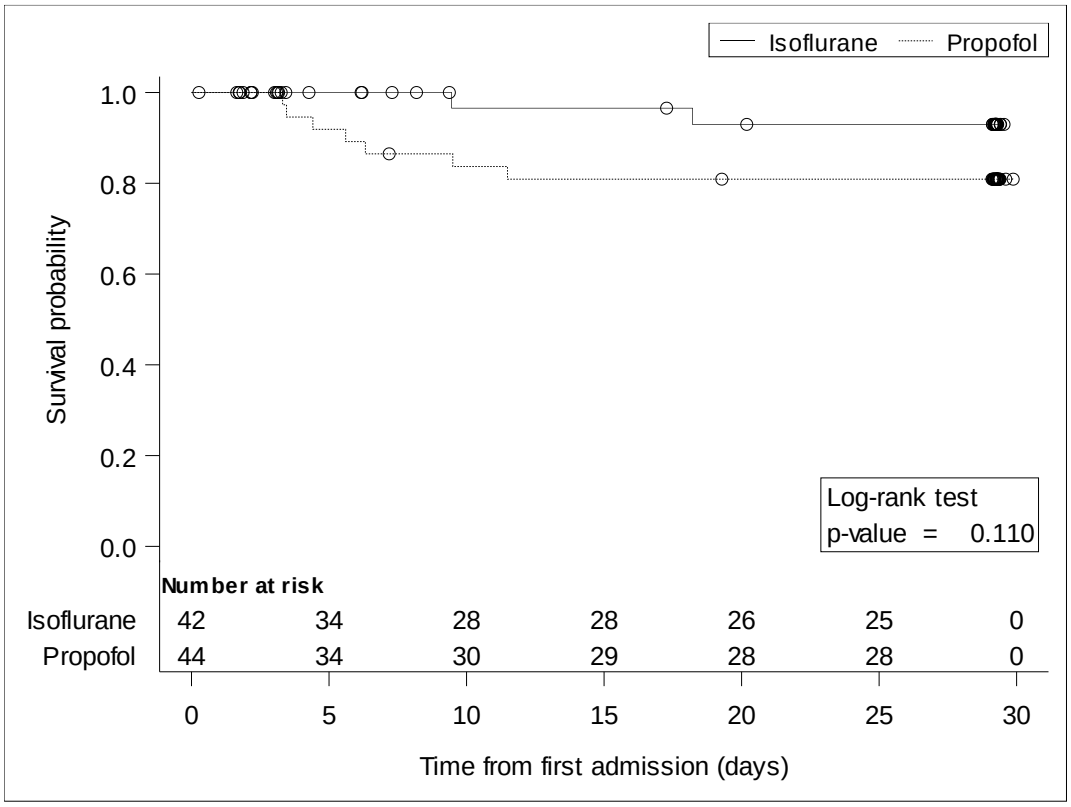

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Subgruppe geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Morbidität: Sedierungstiefe

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Zeitanteil im RASS-Zielintervall - Altersgruppe[1]							
18−64 Jahre	68	90,72 (2,759)	70	86,72 (2,702)	4,00 [−2,14; 10,14] 0,2004	0,22 [−0,12; 0,55]	**0,0435**
65−84 Jahre	77	88,33 (2,614)	74	92,27 (2,665)	−3,94 [−9,80; 1,91] 0,1861	−0,21 [−0,53; 0,11]	
Zeitanteil im RASS-Zielintervall - Geschlecht							
Weiblich	46	94,41 (3,193)	53	87,24 (3,040)	7,16 [−0,10; 14,43] 0,0531	0,39 [−0,01; 0,79]	**0,0348**

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Männlich	103	87,24 (2,504)	98	89,66 (2,526)	−2,43 [−7,51; 2,66] 0,3481	−0,13 [−0,41; 0,14]	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Berechnung der Schätzer und der p-Werte erfolgte durch ein gemischtes Modell. [1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.							
Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Intervall zeigten sich in den Subgruppenanalysen nach Altersgruppe und Geschlecht jeweils keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine fazitrelevante Effektmodifikation liegt somit nicht vor.

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population) - Altersgruppe[1]							**0,0135**
18−64 Jahre	65	92,50 (2,700)	69	86,70 (2,611)	5,80 [−0,27; 11,87] 0,0610	0,32 [−0,02; 0,66]	
65−84 Jahre	77	88,41 (2,507)	72	92,80 (2,578)	−4,39 [−10,14; 1,36] 0,1339	−0,25 [−0,57; 0,08]	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Per-Protocol-Population. Die Berechnung der Schätzer und der p-Werte erfolgte durch ein gemischtes Modell. [1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.							
Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Intervall (Per-Protocol-Population) zeigten sich in der Subgruppenanalyse nach Altersgruppe keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine fazitrelevante Effektmodifikation liegt somit nicht vor.

Morbidität: Zeit bis zum Erwachen

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**p-Wert (Int.)**
Zeit bis zum Erwachen (Minuten), 48 Stunden - Art der Aufnahme								
Aufnahme als Notfall	59	43 (72,9)	29,00 [15,00; 30,00]	53	35 (66,0)	29,00 [15,00; 45,00]	1,71 [1,06; 2,77] 0,0294	**0,0220**
Geplante Aufnahme	16	15 (93,8)	15,00 [5,00; 25,00]	12	7 (58,3)	30,00 [6,00; n.b.]	5,89 [2,19; 15,85] 0,0004	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Die Berechnung der Hazard Ratios und der p-Werte erfolgte durch ein Cox-Modell.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall

Für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen (Aufwachtest nach 48 Stunden) zeigten sich in der Subgruppenanalyse nach Art der Aufnahme sowohl bei den Patienten mit Aufnahme als Notfall als auch bei den Patienten mit geplanter Aufnahme statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Isofluran. Eine fazitrelevante Effektmodifikation liegt somit nicht vor.

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 dargestellt.

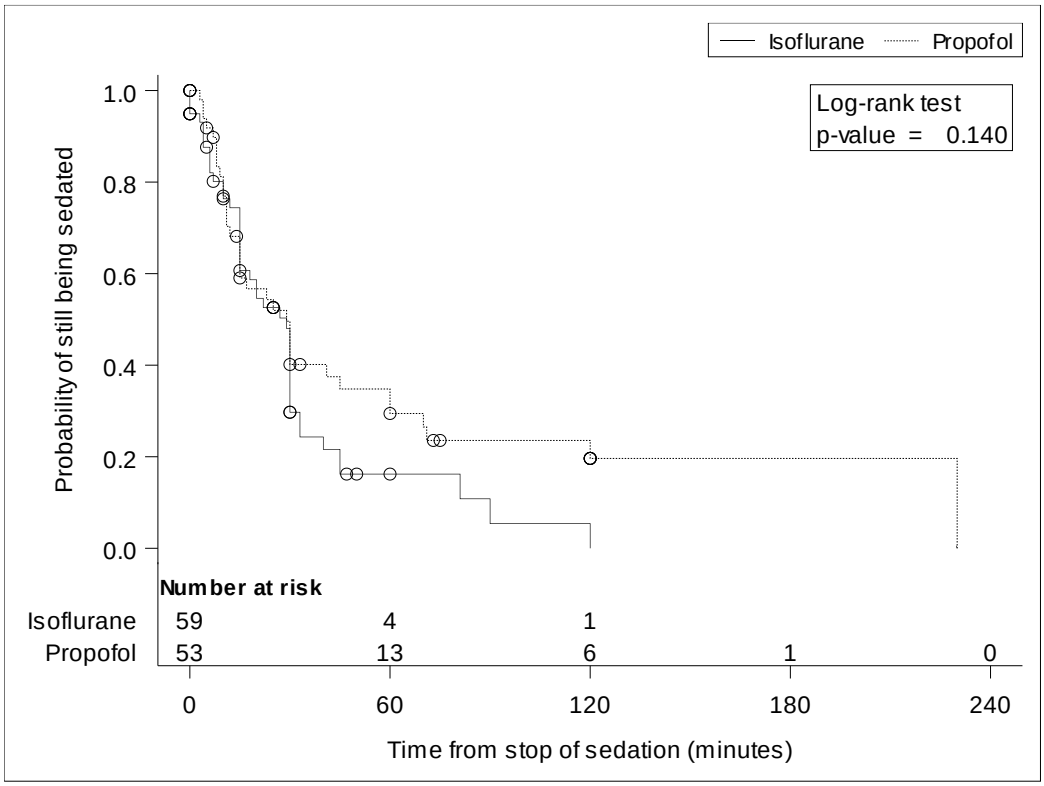

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

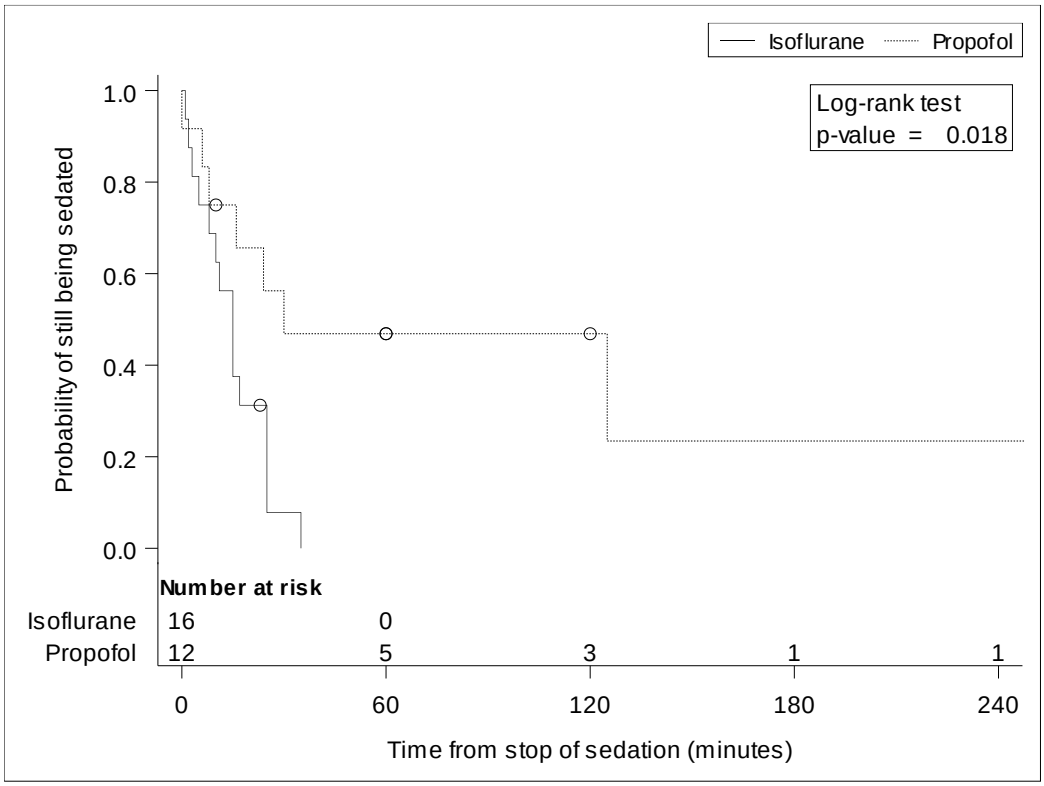

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Morbidität: Zeit bis zur Extubation

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**p-Wert (Int.)**
Zeit bis zur Extubation (Stunden) - Geschlecht								
Weiblich	18	15 (83,3)	2,27 [0,37; 8,00]	22	21 (95,5)	0,65 [0,28; 2,17]	0,61 [0,29; 1,28] 0,1910	**0,0122**
Männlich	42	40 (95,2)	0,38 [0,17; 0,50]	45	42 (93,3)	0,67 [0,42; 1,17]	1,86 [1,17; 2,96] 0,0089	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Berechnung der Hazard Ratios und der p-Werte erfolgte durch ein Cox-Modell. [1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.								
Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall								

Für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation zeigte sich in der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für Männer ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Isofluran mit einer Hazard Ratio von 1,86 (95-%-KI: [1,17; 2,96]; p = 0,0089), während sich für Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab (HR = 0,61; 95-%-KI: [0,29; 1,28]; p = 0,1910). Für die Gesamtpopulation zeigte sich ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Isofluran (HR = 1,29; 95-%-KI: [0,86; 1,93]; p = 0,2124). Die Zeit bis zur Extubation kann von der Grunderkrankung abhängen, die eine intensivmedizinische Behandlung mit invasiver Beatmung und Sedierung notwendig macht. Es ist für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation nicht davon auszugehen, dass eine medizinisch relevante Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht besteht.

Die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 dargestellt.

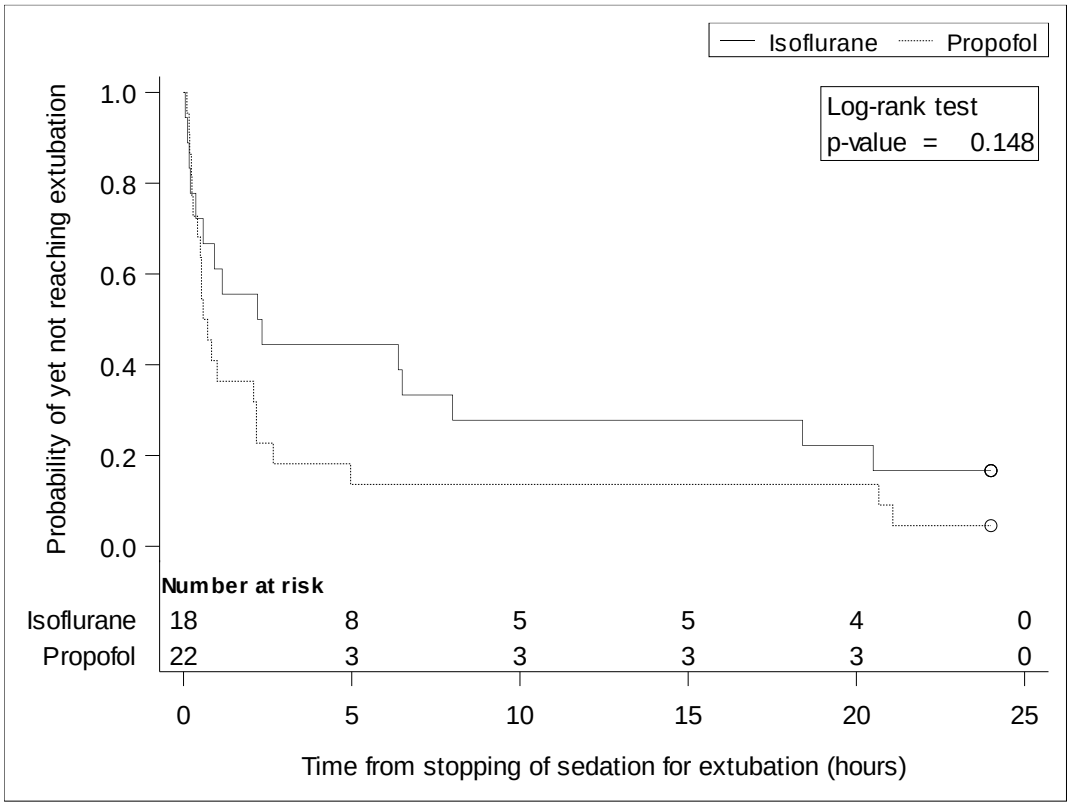

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Subgruppe Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

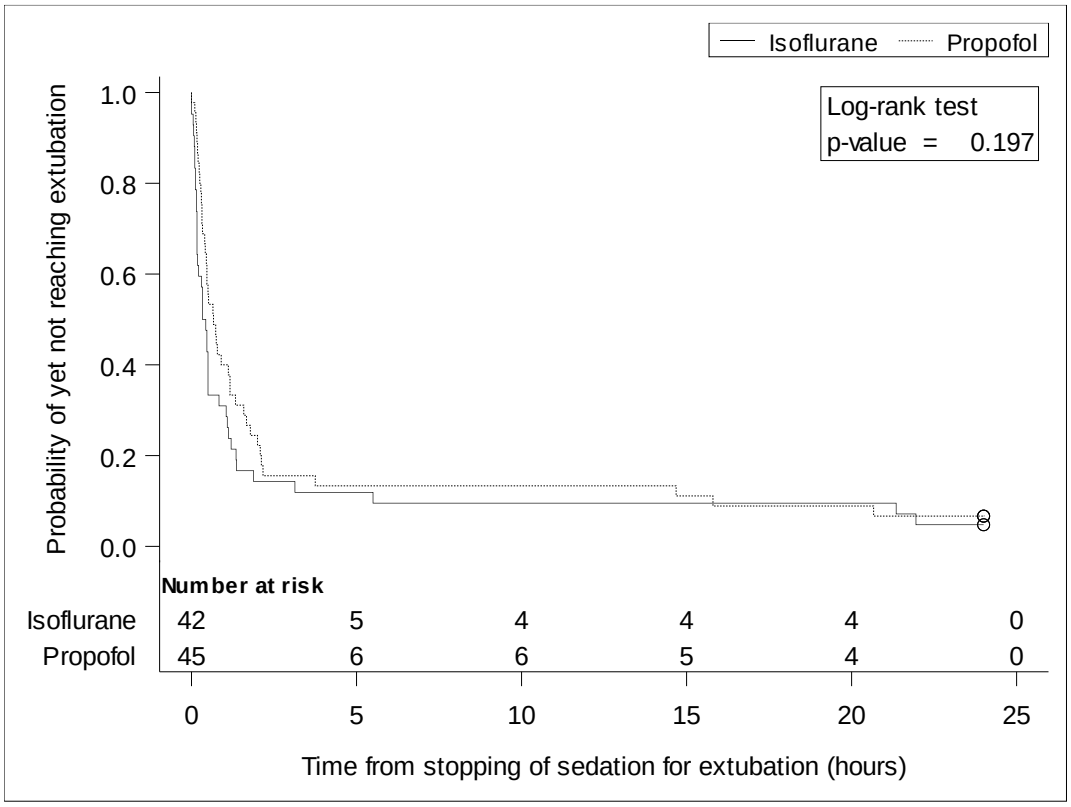

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Subgruppe Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung - Altersgruppe[1]							
18−64 Jahre	53	45,23 (6,951)	55	39,02 (6,745)	6,21 [−6,69; 19,12] 0,3435	0,18 [−0,20; 0,56]	**0,0421**
65−84 Jahre	64	35,75 (6,504)	65	36,45 (6,558)	−0,70 [−12,42; 11,03] 0,9067	−0,02 [−0,37; 0,32]	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Die Berechnung der Schätzer und der p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell. [1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.							
Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Für den Endpunkt Anteil der Tage ohne Intensivtherapiestation zeigten sich in der Subgruppenanalyse nach Altersgruppe keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Eine fazitrelevante Effektmodifikation liegt somit nicht vor.

Fazit

In der Gesamtschau wurden in den durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Effektmodifikation identifiziert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-74: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
SED001	Studienbericht: (66) Registereinträge: EudraCT 2016-004551-67; (64, 65) Publikationen und sonstige Quellen: (23)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.***

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-83: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.***

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.***

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda) wird die Studie SED001 herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design mit zwei Behandlungsarmen (Isofluran und Propofol). Die RCT SED001 entspricht der **Evidenzstufe 1b**.

Studienqualität

SED001 ist eine adäquat geplante und durchgeführte RCT. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1, die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war gewährleistet. Die Studie war aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) nicht verblindet. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet daraus ein nennenswertes Verzerrungspotential resultiert. Die Analysen wurden auf Basis eines a priori definierten Studienprotokolls und eines a priori definierten statistischen Analyseplans durchgeführt, sodass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sichergestellt ist. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotential der Studie SED001 wird daher als niedrig bewertet (vergleiche Anhang 4-F).

Für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda) werden patientenrelevante Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen herangezogen. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird für die Mehrzahl der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte als niedrig eingestuft. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war die Erhebung der Endpunkte nicht verblindet, woraus sich aber kein erhöhtes Verzerrungspotential ergibt, da die Endpunkte objektiv feststellbar sind. Die Analysen beruhen auf der ITT- oder der Sicherheits-population, das ITT-Prinzip ist damit umgesetzt. (Für die Endpunkte Mortalität, Beatmung und Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation ist allerdings unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat erfüllt ist, da die Analyse dieser Endpunkte auf der Sicherheitspopulation mit Nachbeobachtungsdaten zur Sicherheit über 30 Tage nach Randomisierung beruht und nicht für alle randomisierten Patienten eine Einwilligungserklärung für dieses Follow-up vorliegt. Für diese Endpunkte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene daher als hoch eingeschätzt.) Für alle Endpunkte gilt, dass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sichergestellt ist, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen. Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Datenqualität

Entsprechend dem Studienprotokolls der SED001 wurde die Studie in Übereinstimmungen mit den Kriterien der Good Clinical Practice (GCP) der International Conference on Harmonisation (ICH) durchgeführt, wodurch von einer Sicherstellung der Datenqualität ausgegangen werden kann (66).

Fazit:

Die RCT SED001 stellt die bestverfügbare Evidenz für Sedaconda für die Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie dar. Der Zusatznutzen wird direkt aus der Studie SED001 abgeleitet. Die Aussagekraft der Nachweise ist unter Berücksichtigung der hohen Studienqualität (Evidenzstufe 1b) und der validen, patientenrelevanten Endpunkte als hoch einzuschätzen. Somit wird die Aussagesicherheit eines **Hinweises** beansprucht.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Eine mechanische Beatmung im Rahmen der Intensivtherapie stellt einen schwerwiegenden Eingriff dar, der als lebensrettende Maßnahme bei kritisch Kranken mit unterschiedlichen Grunderkrankungen oder Verletzungen durchgeführt wird. Eine Sedierung wird von einem Großteil der mechanisch beatmeten erwachsenen Patienten während der Intensivtherapie benötigt, um eine Synchronisation mit dem Beatmungsgerät zu erreichen und um Risiken zu minimieren, insbesondere bezüglich schwerwiegender Angstzustände, der Entwicklung respiratorischer oder kardiovaskulärer Komplikationen sowie der Entfernung des Beatmungsschlauchs durch den Patienten.

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 (3, 25-27). Diese liegen insbesondere 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. Isofluran wird zu lediglich 0,2 % hepatisch verstoffwechselt und die Elimination erfolgt unabhängig von Organfunktionen durch aktive Abatmung.

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran (Sedaconda) beruht auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie SED001. In SED001 wurde das inhalativ zu verabreichende Isofluran (Sedaconda) mit intravenös zu verabreichendem Propofol verglichen.

Die Studie SED001 ist eine der größten RCTs, die im Anwendungsgebiet der Sedierung invasiv/mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie jemals durchgeführt wurden (23). Die Studie fand vornehmlich in Deutschland statt und bildet daher den deutschen Versorgungskontext unmittelbar ab. Die Charakteristika der Studienpopulation entsprechen den Charakteristika der Patienten, die im deutschen Praxisalltag mit Isofluran (Sedaconda) behandelt werden. Die Intervention mit Isofluran erfolgte gemäß der Fachinformation von Sedaconda und entspricht somit der Anwendung von Isofluran (Sedaconda) in Deutschland. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben.

Gemäß Festsetzung des G-BA ist die zVT für Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet (zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin (2). In der zulassungsrelevanten RCT SED001 wurde Isofluran mit Propofol

verglichen. 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 stellt Propofol im deutschen Versorgungskontext im Regelfall die Therapie nach Maßgabe des Arztes zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie dar. Die Studie SED001 ist daher für die Nutzenbewertung von Isofluran (Sedaconda) relevant.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Isofluran (Sedaconda) werden im Folgenden die Ergebnisse der RCT SED001 für die patientenrelevanten Endpunkte in den Domänen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse) zusammengefasst und bewertet (s. Tabelle 4-86).

Tabelle 4-86: Ergebniszusammenfassung SED001

Endpunkt	Isofluran vs. Propofol Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Zusatz-nutzen
Mortalität: Gesamtüberleben		
Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage)	Median: n.b. vs. n.b. HR = 1,07 [0,62; 1,85]; p = 0,8148	Kein Zusatz-nutzen belegt
Morbidität: Sedierungstiefe		
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (ITT-Population)	SMD = −0,08 [−0,31; 0,14]	Kein Zusatz-nutzen belegt
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population)	SMD = −0,04 [−0,27; 0,19]	
Morbidität: Zeit bis zum Erwachen		
Zeit bis zum Erwachen, 24 Stunden	Median: 15,00 min vs. 19,00 min HR = 1,28 [0,95; 1,72][a]; p = 0,0990	Hinweis auf einen nicht quantifizier-baren Zusatznutzen
Zeit bis zum Erwachen, 48 Stunden	Median: 20,00 min vs. 30,00 min HR = 2,08 [1,34; 3,23]; p = 0,0011	
Morbidität: Schmerz		
BPS-Gesamtscore, vor 24-Stunden-Aufwachtest	SMD = 0,04 [−0,19; 0,27]	Kein Zusatz-nutzen belegt
BPS-Gesamtscore, nach 24-Stunden-Aufwachtest	SMD = −0,20 [−0,53; 0,13]	
BPS-Gesamtscore, gesamter Sedierungszeitraum	SMD = −0,06 [−0,28; 0,17]	
Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe		
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, vor 24-Stunden-Aufwachtest	SMD = −0,35 [−0,58; −0,12]	Kein Zusatz-nutzen belegt
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, nach 24-Stunden-Aufwachtest	SMD = −0,22 [−0,50; 0,07]	
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, gesamter Sedierungszeitraum	SMD = −0,34 [−0,57; −0,11]	
Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung	126/150 (84,0 %) vs. 126/151 (83,4 %) RR = 1,01 [0,91; 1,11]; p = 0,8961	

Endpunkt	Isofluran vs. Propofol Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Zusatz-nutzen
Morbidität: Rescue-Therapie zur Sedierung		
Mindestens eine Rescue-Therapie	18/150 (12,0 %) vs. 24/151 (15,9 %) RR= 0,75 [0,43; 1,34]; p = 0,3318	Kein Zusatz-nutzen belegt
Morbidität: Atmung während der Sedierung		
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts Tag 1, Mittelwert	RR = 1,20 [0,95; 1,51]; p = 0,0133	Kein Zusatz-nutzen belegt
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts Tag 2, Mittelwert	RR = 1,05 [0,85; 1,31]; p = 0,1311	
Morbidität: Beatmung		
Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung	Median: 2,07 Tage vs. 2,00 Tage HR = 1,04 [0,76; 1,41]; p = 0,8137	Kein Zusatz-nutzen belegt
Anteil beatmungsfreie Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung	SMD = 0,04 [−0,21; 0,29]	
Morbidität: Organversagen		
Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline (LOCF), Mittelwert	SMD = −0,06 [−0,35; 0,23]	Kein Zusatz-nutzen belegt
Morbidität: Delir		
Tage ohne Delir, Mittelwert	RR = n.b.[b] OR = 1,22 [0,74; 1,99]; p = 0,4309	Kein Zusatz-nutzen belegt
Morbidität: Koma		
Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 24 Stunden	SMD = −0,22 [−0,51; 0,07]	Kein Zusatz-nutzen belegt
Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 48 Stunden	SMD = −0,03 [−0,40; 0,34]	
Tage ohne Koma, Mittelwert	RR = n.b.[b] OR = 1,41 [0,89; 2,22]; p = 0,1453	
Morbidität: Zeit bis zur Extubation		
Zeit bis zur Extubation	Median: 0,50 h vs. 0,67 h HR = 1,29 [0,86; 1,93]; p = 0,2124	Kein Zusatz-nutzen belegt
Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation		
Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung	Median:8,31 Tage vs. 9,5 Tage HR = 1,22 [0,88; 1,69]; p = 0,2303	Kein Zusatz-nutzen belegt
Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung	SMD = 0,12 [−0,13; 0,37]	
Unerwünschte Ereignisse (UE)		
Jegliche UE (ergänzend dargestellt)	71/150 (47,3 %) vs. 53/151 (35,1 %) RR = 1,37 [1,04; 1,80]; p = 0,0279	Kein Zusatz-nutzen belegt

Endpunkt	Isofluran vs. Propofol Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Zusatz-nutzen
Schwerwiegende UE	9/150 (6,0 %) vs. 6/151 (4,0 %) RR = 1,52 [0,53; 4,36]; p = 0,4162	
Schwere UE	11/150 (7,3 %) vs. 7/151 (4,6 %) RR = 1,59 [0,61; 4,17]; p = 0,3312	
UE, die zum Therapieabbruch führten	3/150 (2,0 %) vs. 0/151 (0,0 %) RR = n.b.[b]; OR = n.b.[b]	

BPS: Behavioral Pain Scale; GCS: Glasgow Coma Score; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-trreat; LOCF: Last Observation Carried Forward; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (Least-Square Mean Difference); n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standardised Mean Difference); SOC: System Organ Class; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UE: Unerwünschte Ereignisse

a: Da die Annahme der Proportional Hazards für die Analyse zu 24 Stunden verletzt ist, sollten die Schätzer mit Vorsicht interpretiert werden.

b: Modell ist nicht konvergiert.

Mortalität

Wenn eine invasive Beatmung erforderlich wird, ist das Leben des Patienten zumeist akut bedroht (43). Das Überleben eines solchen schwer kranken Patienten während der Intensivtherapie unter und nach einer Sedierung bei invasiv/mechanischer Beatmung ist direkt patientenrelevant.

Die Mortalität wird in der Studie SED001 anhand der Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung dargestellt, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache. Bezüglich des Gesamtüberlebens wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Isofluran-Arm und dem Propofol-Arm festgestellt (HR = 1,07; 95-%-KI: [0,62; 1,85]; p = 0,8148). Ein Zusatznutzen von Isofluran in der Nutzendimension Mortalität ist somit nicht belegt.

Morbidität

<u>Sedierungstiefe</u>

Die Sedierungstiefe wird mit Hilfe des RASS-Scores bewertet, welcher die Ansprechbarkeit und die Reaktionsfähigkeit auf eine physische Stimulation misst (3). Die Einschätzung des Agitations- und Sedierungszustands durch Bewertung der Ansprechbarkeit und der Reaktionsfähigkeit auf eine physische Stimulation gibt einen Hinweis auf die psychische Funktion und die Atemtätigkeit. Dies ist direkt patientenrelevant, weil davon die Teilnahme am Gesundungsprozess sowie die Mitarbeit bei der Mobilisation und Krankengymnastik abhängen. Eine adäquate Sedierungstiefe sowie eine gute Steuerbarkeit der Sedierung sind ebenfalls direkt patientenrelevant, da sie das Erleben des Patienten direkt beeinflussen und da sowohl eine zu leichte Sedierung wie auch eine zu tiefe Sedierung ernsthafte gesundheitliche Komplikationen nach sich ziehen kann. Diese Komplikationen können in Form von Tachykardien,

hypertensiven Krisen, Myokardischämie als auch verlängertem Koma, Depressionen und Angststörungen auftreten (47-51).

Die RASS ist eine Skala mit 10 Stufen, die von aggressivem Verhalten (RASS +4) bis zu Koma/Narkose (RASS −5) reicht. Die Darstellung der Sedierungstiefe erfolgt anhand des Zeitanteils im RASS-Zielintervall, definiert als der Anteil der Zeit, über die die verschriebene Sedierungstiefe (RASS −1 bis −4) ohne Einsatz einer Rescue-Therapie aufrechterhalten wurde.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten und relevanten Unterschiede zwischen beiden Interventionsarmen bezüglich des Zeitanteils im RASS-Zielintervall. Die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) nach Hedges' g betrug −0,08 (95-%-KI: [−0,31; 0,14]). Ähnliche Resultate ergaben sich in der Analyse anhand der Per-Protocol-Population. Hier betrug die SMD nach Hedges' g −0,04 (95-%-KI: [−0,27; 0,19]). Ein Zusatznutzen von Isofluran im Morbiditätsendpunkt Sedierungstiefe ist somit nicht belegt.

Zeit bis zum Erwachen

Ein rasches Erwachen nach einem Sedierungsstopp bedeutet ein rasches Wiedererlangen des vollständigen Bewusstseins und der Interaktionsfähigkeit des Patienten mit seiner Umgebung. Eine aktive Teilnahme am Gesundungsprozess wird wieder möglich (25). Daher besitzt die Zeit bis zum Erwachen bei einem Sedierungsstopp eine hohe Patientenrelevanz.

Die Zeit bis zum Erwachen in SED001 ist definiert als Zeit vom Stopp der kontinuierlichen Sedierung bis zum Zeitpunkt des Erreichens von RASS ≥ 0 während eines Aufwachtests. Die Aufwachtests wurden nach 24 Stunden und nach 48 Stunden unter Sedierung durchgeführt.

Für den Zeitpunkt nach 24 Stunden ergab sich aus dem Vergleich der beiden Behandlungsarme ein numerischer, aber statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Isofluran hinsichtlich der Zeit bis zum Erwachen (HR = 1,28; 95-%-KI: [0,95; 1,72]; p = 0,0990). Im Vergleich der beiden Behandlungsarme zum Zeitpunkt 48 Stunden ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Isofluran bezüglich der Zeit bis zum Erwachen (HR = 2,08; 95-%-KI: [1,34; 3,23]; p = 0,0011).

Eine verlängerte Zeit bis zum Erwachen wird in der Literatur auf pharmakodynamische und/oder pharmakokinetische Veränderungen im Rahmen der kritischen Erkrankung im Sinne von höheren Verteilungsvolumina, veränderter Proteinbindung und verlängerter kontext-sensitiver und Eliminations-Halbwertszeit zurückgeführt (29). Hieraus ergibt sich bei Medikamenten mit hoher hepatischer Metabolisierungsrate, wie z.B. Midazolam, Dexmedetomidin und auch Propofol, ein verzögerter Abbau mit Wirkstoffakkumulation und verzögertem Erwachen (28). Dies könnte eine Erklärung dafür bieten, dass der Vorteil zugunsten von Isofluran zum Zeitpunkt 24 Stunden zwar numerisch vorhanden, aber nicht signifikant ist, während er zum Zeitpunkt 48 Stunden eine statistische Signifikanz erreicht: Die Problematik einer Wirkstoffakkumulation verstärkt sich mit der Behandlungsdauer sowie mit weiteren Organdysfunktionen, wie z. B. einem akuten Nierenversagen. Gegenüber den intravenös verabreichten Wirkstoffen zur Sedierung wie Propofol besteht ein wesentlicher Vorteil von Isofluran darin, dass die Elimination über die Lunge erfolgt; nur 0,2 % des Wirkstoffs

Isofluran werden verstoffwechselt. Insbesondere die Nieren werden daher kaum durch einen Abbau des Wirkstoffs belastet (1, 30).

Die Ergebnisse zeigen, dass ein Zusatznutzen von Isofluran im Morbiditätsendpunkt Zeit bis zum Erwachen besteht. Da der Vorteil von Isofluran jedoch nicht zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant ist, wird ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht.

In zahlreichen früheren Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass die inhalative Sedierung der intravenösen Sedierung u.a. bezüglich der Aufwachzeiten (Zeit bis zum Erwachen) überlegen ist (31-37). Dementsprechend wurde die inhalative Sedierung mit dem Wirkstoff Isofluran in den relevanten Leitlinienempfehlungen seit dem Jahr 2005 im *Off-label-use* empfohlen (3, 25-27). Pharmakologisch lässt sich die verkürzte Zeit bis zum Erwachen im Vergleich zu intravenösen Sedativa mit der sehr geringen Metabolisierungsrate von 0,2 % und der raschen Eliminierung des volatilen Wirkstoffs über die Lunge erklären (38). Die Resultate im Morbiditätsendpunkt Zeit bis zum Erwachen aus der hochwertigen RCT SED001 belegen diesen bedeutsamen, signifikanten Vorteil gegenüber der intravenösen Standardtherapie Propofol.

Weitere Morbiditätsendpunkte: Schmerz, zusätzliche Medikamentengabe, Rescue-Therapie zur Sedierung, Atmung während der Sedierung, Beatmung, Organversagen, Delir, Koma, Zeit bis zur Extubation, Aufenthalt auf der ITS

In den weiteren analysierten Endpunkt-Kategorien zur Morbidität (Schmerz, zusätzliche Medikamentengabe, Rescue-Therapie zur Sedierung, Atmung während der Sedierung, Beatmung, Organversagen, Delir, Koma, Zeit bis zur Extubation, Aufenthalt auf der ITS) ergaben sich jeweils keine statistisch signifikanten und relevanten Unterschiede zwischen Isofluran und Propofol. Ein Zusatznutzen von Isofluran ist somit für diese Morbiditätsendpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse

Die Bedeutung von UE ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit bzw. der Reversibilität ihrer Symptome. Leichte Abweichungen eines Laborparameters stellen dabei nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar; der Endpunkt „jegliche UE“ wird daher lediglich ergänzend dargestellt. Bei schweren und schwerwiegenden UE ist in jedem Fall von einer unmittelbaren Patientenrelevanz auszugehen. Auch ein Behandlungsabbruch aufgrund von UE ist patientenrelevant, da dies mit einem Behandlungsstopp und/oder einer Umstellung der Behandlung einhergeht.

Bei jeglichen UE (ergänzend dargestellt) ergab sich ein signifikanter Nachteil von Isofluran gegenüber Propofol (RR = 1,37; 95-%-KI: [1,04; 1,80]; p = 0,0279), das untere Ende des 95-%-KI liegt jedoch unterhalb des relevanten Schwellenwertes für einen größeren Schaden in der Zielgrößenkategorie der nicht schwerwiegenden bzw. nicht schweren Folgekomplikationen und Nebenwirkungen gemäß IQWiG-Methodenpapier (39). Bei UE jeglichen Schweregrades nach SOC und PT zeigte sich nur in der SOC Gefäßerkrankungen (RR = 2,65; 95-%-KI: [1,04; 6,73]; p = 0,0411) und dem Einzel-UE nach PT Hypertonie (RR = 5,02; 95-%-KI: [1,07; 23,46];

p = 0,0411) ein signifikanter Nachteil von Isofluran, der aber wiederum gemäß den Kriterien des IQWiG-Methodenpapiers keinen größeren Schaden anzeigt.

Bezüglich der schwerwiegenden UE sowie der schweren UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Isofluran und Propofol. Es traten keine schwerwiegenden oder schweren UE nach SOC und PT mit einer gemäß Dossiervorlage für die Nutzenbewertung relevanten Häufigkeit auf (Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe oder in ≥ 10 Patienten und ≥ 1 % in mindestens einer Behandlungsgruppe). UE, die zum Therapieabbruch führten, ereigneten sich mit Isofluran bei 3 Patienten (2,0 %) und mit Propofol bei keinem Patienten (0,0 %).

Zusammengenommen ergibt sich in der Nutzendimension Nebenwirkungen kein relevanter Unterschied zwischen Isofluran und Propofol, sodass ein Zusatznutzen oder größerer Schaden nicht belegt ist.

Das Sicherheitsprofil von inhalativem Isofluran ist aus der langjährigen Anwendung zur Allgemeinanästhesie und auch dem bisherigen *Off-label-use* für die Sedierung von invasiv/mechanisch beatmeten Patienten im intensivmedizinischen Bereich gut dokumentiert und bekannt (31-35).

Die bei der Anwendung von Isofluran beobachteten Nebenwirkungen sind im Allgemeinen eine dosisabhängige Folge der pharmakophysiologischen Wirkungen von Isofluran und beinhalten Atemdepression, Hypotonie und Arrhythmien (1). Zu den potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören die maligne Hyperthermie, anaphylaktische Reaktionen und unerwünschte Leberreaktionen, die in der Fachinformation von Sedaconda entsprechend adressiert sind (1). Insbesondere vor dem Hintergrund der intensivmedizinischen Therapie ist das Sicherheitsprofil von Isofluran als günstig einzustufen, auch bei Patienten mit eingeschränkter Organfunktion. Gegenüber den intravenös verabreichten Wirkstoffen zur Sedierung wie Propofol besteht ein wesentlicher Vorteil von Isofluran darin, dass die Elimination über die Lunge erfolgt; nur 0,2 % des Wirkstoffs Isofluran werden verstoffwechselt. Insbesondere die Nieren werden daher kaum durch einen Abbau des Wirkstoffs belastet (1, 30).

Gesamtschau

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

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

Schlussfolgerungen zum medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) bietet Isofluran als inhalativ verabreichter Wirkstoff wesentliche Vorteile gegenüber intravenös verabreichten Sedativa. Diese liegen insbesondere in einem schnellen Wirkungseintritt, einem raschen Erwachen nach Reduktion der Dosierung und einer daraus resultierenden guten Steuerbarkeit der Sedierungstiefe. Bereits vor der Zulassung von Sedaconda wurde Isofluran im *Off-label-use* für die Sedierung mechanisch beatmeter Patienten während der Intensivtherapie eingesetzt und hierfür in den relevanten Leitlinien empfohlen (3, 25-27). Mit Sedaconda ist Isofluran jetzt zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie zugelassen.

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

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie SED001 zeigen im bedeutsamen Morbiditätsendpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 Stunden einen numerischen, obgleich nicht signifikanten Vorteil und zum Zeitpunkt 48 Stunden einen bedeutenden, statistisch signifikanten Vorteil von Isofluran. Daraus lässt sich zusammengenommen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten, da der Vorteil nicht zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant war. Die Verstärkung des Vorteils von Isofluran über die Zeit könnte darauf zurückzuführen sein, dass intravenös verabreichten Sedativa wie Propofol zu pharmakodynamischen und/oder pharmakokinetischen Veränderungen im Rahmen der kritischen Erkrankung (höhere Verteilungsvolumina, veränderte Proteinbindung und verlängerte kontextsensitive und Eliminations-

Halbwertszeit) und dadurch zu verlängerten Aufwachzeiten führen können (28, 29). Isofluran wird im Gegensatz zu intravenös verabreichten Sedativa wie Propofol im Wesentlichen über die Lunge eliminiert und kaum verstoffwechselt, sodass das Risiko pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Veränderungen mit Isofluran minimiert wird (1, 30). Der Vorteil von Isofluran im Endpunkt Zeit bis zum Erwachen ist klinisch bedeutsam und unmittelbar patientenrelevant, da ein rasches Erwachen ein schnelles Wiedererlangen des vollständigen Bewusstseins und der Interaktionsfähigkeit des Patienten mit seiner Umgebung bedeutet und dadurch eine aktive Teilnahme am Gesundungsprozess wieder möglich wird (3).

In zahlreichen früheren Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass eine inhalative Sedierung der intravenösen Sedierung u.a. bezüglich der Aufwachzeiten (Zeit bis zum Erwachen) überlegen ist (31-37). Dementsprechend wird die inhalative Sedierung mit dem Wirkstoff Isofluran in den relevanten Leitlinien seit dem Jahr 2005 empfohlen (bislang *Off-label-use*) (3, 25-27). Pharmakologisch lässt sich die verkürzte Zeit bis zum Erwachen im Vergleich zu intravenösen Sedativa mit der sehr geringen Metabolisierungsrate von 0,2 % und der raschen Eliminierung des volatilen Wirkstoffs über die Lunge erklären (38). Die Resultate im Morbiditätsendpunkt Zeit bis zum Erwachen aus der hochwertigen RCT SED001 belegen diesen bedeutsamen, signifikanten Vorteil von Isofluran (Sedaconda) gegenüber der intravenösen Standardtherapie Propofol.

In allen anderen Endpunkten zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen Isofluran und Propofol. Damit steht dem signifikanten, bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteil von Isofluran in der Zeit bis zum Aufwachen kein Nachteil entgegen, auch nicht bei den unerwünschten Ereignissen. Dies bestätigt das günstige Sicherheitsprofil von inhalativem Isofluran, das aus der langjährigen Anwendung zur Allgemeinanästhesie und auch aus dem bisherigen *Off-label-use* für die Sedierung von mechanisch beatmeten Patienten im intensivmedizinischen Bereich gut dokumentiert und bekannt ist (31-35).

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Invasiv beatmete erwachsene Patienten während der Intensivtherapie, die eine Sedierung benötigen	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. Es liegt eine direkt vergleichende RCT für das zu bewertende Arzneimittel Isofluran (Sedaconda) gegen Propofol vor.

Gemäß Festsetzung des G-BA ist die zVT für Isofluran im vorliegenden Anwendungsgebiet (Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patienten während der Intensivtherapie) eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin (2). In der zulassungsrelevanten RCT SED001 wurde Isofluran mit Propofol verglichen. 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).

Da im deutschen Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ist die Studie SED001 für die Nutzenbewertung relevant.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend. Mit SED001 liegt eine relevante RCT vor.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend. Es liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Diese Daten sind in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend. Alle dargestellten Endpunkte sind unmittelbar patientenrelevant.

[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Zugriffsdatum: 01.11.2021.

4. Helios Klinikum Erfurt. SOP Analgosedierung (2019). Verfügbar unter: https://www.helios-gesundheit.de/kliniken/erfurt/unser-angebot/unsere-fachbereiche/anaesthesie/fortbildung-lehre-forschung-sops/sops-der-kans/analgosedierung/. Zugriffsdatum: 03.11.2021.

5. Kliniken Nordoberpfalz AG. Verfahrensanweisung 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-medizin-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. Verfahrensanweisung 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. Verfahrensanweisung Analgosedierungsmanagement beim Erwachsenen. 2020.

15. BG Klinikum Duisburg. Standard Analgosedierung auf der Intensivstation. 2018.

16. Stiftung Hospital Zum Heiligen Geist. Verfahrensanweisung 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. Verfahrensanweisung 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.

23. Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, et al. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. Lancet Respir Med. 2021:DOI: 10.1016/S2213-600(21)00323-4.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Juli 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.08.2021 B6, in Kraft getreten am 28. August 2021 (2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.

25. AWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). 2015.

26. AWMF. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2010). 2010.

27. 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.

28. 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.

29. Tse AHW, Ling L, Lee A, Joynt GM. Altered Pharmacokinetics in Prolonged Infusions of Sedatives and Analgesics Among Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review. Clinical therapeutics. 2018;40(9):1598-615.e2.

30. Mazze RI, Cousins MJ, Barr GA. Renal Effects and Metabolism of Isoflurane in Man. Anesthesiology. 1974;40(6):536-42.

31. Kong KL. Inhalational anesthetics in the intensive care unit. Critical care clinics. 1995;11(4):887-902.

32. Millane TA, Bennett ED, Grounds RM. Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. Anaesthesia. 1992;47(9):768-74.

33. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. Intensive Care Medicine. 1992;18(7):415-21.

34. Meiser A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2005;19(3):523-38.

35. Sackey PV, Martling C-R, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. Critical Care Medicine. 2004;32(11):2241-6.

36. 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.

37. Kim HY, Lee JE, Kim HY, Kim J. Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(49):e8976-e.

38. 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.

39. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022 (2022). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf. Zugriffsdatum: 26.01.2022.

40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. Dokumentvorlage, Version vom 03.08.2021 (2021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2019-06-20_Anl2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.

41. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in

MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5.

42. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CG. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Trials. 2010;11(1):32.

43. AWMF. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz (2017). Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-021l_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf. Zugriffsdatum: 03.11.2021.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. Payen J-F, Bru O, Bosson J-L, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. Critical Care Medicine. 2001;29(12):2258-63.

54. Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Violet S, Sebbane M, Perrigault P-F, et al. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. Critical Care Medicine. 2006;34(6):1691-9.

55. Siffleet J, Young J, Nikoletti S, Shaw T. Patients' self-report of procedural pain in the intensive care unit. Journal of clinical nursing. 2007;16(11):2142-8.

56. Piramal Critical Care Deutschland GmbH. Fachinformation Isofluran-Piramal 100% Inhalationsdampf, flüssig, Stand Dezember 2020 (2020). Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/023463. Zugriffsdatum: 01.11.2021.

57. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. Pain physician. 2008;11(2 Suppl):S105-S20.

58. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.

59. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. Critical Care. 2019;23(1):374.

60. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Critical Care Medicine. 2001;29(7):1370-9.

61. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Freigabe zur Veröffentlichung des Abschlussberichts des IQTIG zum Evaluationskonzept zur Untersuchung der Entwicklung der Versorgungsqualität gemäß §136b Absatzz 8 SGB V (2018). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3376/2018-06-21_Freigabe_IQTIG-Bericht_Evaluationskonzept_Q-Vertraege_inkl-Anlagen.pdf. Zugriffsdatum: 01.11.2021.

62. Teasdale G, Jennett B. ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS: A Practical Scale. The Lancet. 1974;304(7872):81-4.

63. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist (2019). Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html. Zugriffsdatum: 01.11.2021.

64. EU-CTR. A randomised, controlled, open-label study to confirm the efficacy and safety of sedation with isoflurane in invasively ventilated ICU patients using the AnaConDa administration system: 2016-004551-67, SED001 (2016). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004551-67. Zugriffsdatum: 01.11.2021.

65. WHO-ICTRP. A randomised, controlled, open-label study to confirm the efficacy and safety of sedation with isoflurane in invasively ventilated ICU patients using the AnaConDa administration system: EUCTR2016-004551-67-DE (2017). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004551-67. Zugriffsdatum: 01.11.2021.

66. Sedana Medical AB. A randomised, controlled, open-label study to confirm the efficacy and safety of sedation with isoflurane in invasively ventilated ICU patients using the AnaConDa administration system: The IsoConDa study (SED001). Klinischer Studienbericht. 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-88: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE - RCT

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	01.11.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (41)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	isofluran* OR “1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl difluoromethyl ether” OR “1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl difluoromethyl ether” OR “2 chloro 2 difluoromethoxy 1, 1, 1 trifluorethane” OR “2 chloro 2 difluoromethoxy 1, 1, 1 trifluorethane” OR “aerane” OR “aerrane” OR “compound 469” OR “difluoromethyl 1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl ether” OR “difluoromethyl 1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl ether” OR “forane” OR “forene” OR “forthane” OR “isoflurano” OR “isorane” OR “sofloran” OR sedaconda	15.038
2	conscious sedation[MeSH Terms] OR “conscious sedation”	11.005
3	artificial ventilation[MeSH Terms] OR “artificial ventilation”	84.971
4	“artificial respiration” OR “controlled respiration” OR “mechanical respiration”	54.202
5	“mechanical ventilation” OR “artificial ventilation” OR “controlled ventilation”	54.384
6	“anesthetic conserving device” OR “anaesthetic conserving device” OR AnaConDa	1.063
7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	124.562
8	sedat*[Title/Abstract]	64.844
9	randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]	970.317
10	#1 AND #7 AND #8 AND #9	**49**

Tabelle 4-89: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE - RCT

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Elsevier Embase	
Datum der Suche	01.11.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (41)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	isofluran* OR '1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl difluoromethyl ether'/exp OR '1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl difluoromethyl ether' OR '2 chloro 2 difluoromethoxy 1, 1, 1 trifluorethane'/exp OR '2 chloro 2 difluoromethoxy 1, 1, 1 trifluorethane' OR 'aerane'/exp OR 'aerane' OR 'aerrane'/exp OR 'aerrane' OR 'compound 469'/exp OR 'compound 469' OR 'difluoromethyl 1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl ether'/exp OR 'difluoromethyl 1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl ether' OR 'forane'/exp OR 'forane' OR 'forene'/exp OR 'forene' OR 'forthane'/exp OR 'forthane' OR 'isoflurane'/exp OR 'isoflurane' OR 'isoflurano'/exp OR 'isoflurano' OR 'isorane'/exp OR 'isorane' OR 'sofloran'/exp OR 'sofloran'	31.682
2	'conscious sedation'/exp	8.656
3	'artificial ventilation'/exp	243.046
4	(artificial* OR control* OR mechanical) NEAR/5 respir*	46.629
5	(mechanical* OR artificial* OR controlled) NEAR/5 ventilat*	192.450
6	'anesthetic conserving device' OR 'anaesthetic conserving device' OR AnaConDa	725
7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	293.659
8	sedat*:ab,ti	96.295
9	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR (double NEXT/1 blind*):ab,ti	1.990.101
10	#1 AND #7 AND #8 AND #9	**92**

Tabelle 4-90: Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Central Register of Controlled Trials - RCT

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	https://www.cochranelibrary.com/	
Datum der Suche	01.11.2021	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	isofluran* OR “1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl difluoromethyl ether” OR “1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl difluoromethyl ether” OR “2 chloro 2 difluoromethoxy 1, 1, 1 trifluorethane” OR “2 chloro 2 difluoromethoxy 1, 1, 1 trifluorethane” OR “aerane” OR “aerrane” OR “compound 469” OR “difluoromethyl 1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl ether” OR “difluoromethyl 1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl ether” OR “forane” OR “forene” OR “forthane” OR “isoflurano” OR “isorane” OR “sofloran” OR sedaconda (word variations have been searched)	4.225
2	MeSH descriptor: [Conscious Sedation] explode all trees	1.447
3	“conscious sedation”	2.423
4	MeSH descriptor: [Respiration, Artificial] explode all trees	6.643
5	“artificial ventilation”	6.293
6	“artificial respiration” OR “controlled respiration” OR “mechanical respiration”	110
7	“mechanical ventilation” OR “artificial ventilation” OR “controlled ventilation”	14.980
8	“anesthetic conserving device” OR “anaesthetic conserving device” OR AnaConDa	86
9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	21.265
10	sedat*:ti,ab,kw	25.701
11	#1 AND #9 AND #10	103
12	#11 in “Trials”	**97**

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-91: Suche in clinicaltrials.gov - RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.11.2021
Suchstrategie	isoflurane [OTHER TERMS]
Treffer	204

Tabelle 4-92: Suche in EU-CTR - RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.11.2021
Suchstrategie	isofluran* OR “aerane” OR “aerrane” OR “compound 469” OR “forane” OR “forene” OR “forthane” OR “isoflurano” OR “isorane” OR “sofloran” OR Sedaconda
Treffer	404

Tabelle 4-93: Suche in WHO-ICTRP - RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	01.11.2021
Suchstrategie	isofluran* OR “1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl difluoromethyl ether” OR “1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl difluoromethyl ether” OR “2 chloro 2 difluoromethoxy 1, 1, 1 trifluorethane” OR “2 chloro 2 difluoromethoxy 1, 1, 1 trifluorethane” OR “aerane” OR “aerrane” OR “compound 469” OR “difluoromethyl 1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl ether” OR “difluoromethyl 1 chloro 2, 2, 2 trifluoroethyl ether” OR “forane” OR “forene” OR “forthane” OR “isoflurano” OR “isorane” OR “sofloran” OR Sedaconda
Treffer	325

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Dokument	Ausschluss-grund
1	Bailly, P.; Egreteau, P.-Y.; Ehrmann, S.; Thille, A. W.; Guitton, C.; Grillet, G. et al. (2021): Inased (inhaled sedation in ICU) trial protocol: A multicentre randomised open-label trial. BMJ Open 11(2):e042284	A4
2	clinicaltrials.gov (2013): AnaConDa Long Term Sedation Study (VALTS). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01983800. Identifiziert über: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02045176/full.	A3
3	clinicaltrials.gov (2019): Different Volatile Anaesthetics and the Depth of Long Term ICU Sedation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03860129. Identifiziert über: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02044032/full	A3
4	clinicaltrials.gov (2020): Comparison of an Inhaled Sedation Strategy to an Intravenous Sedation Strategy in Intensive Care Unit Patients Treated With Invasive Mechanical Ventilation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT04341350. Identifiziert über: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02091532/full.	A4
5	clinicaltrials.gov (2021): Comparison of Extubation Delay After Prolonged Sedation. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04710914. Identifiziert über: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02234039/full	A4
6	Izurieta, R.; Rabatin, J. T. (2002): Sedation during mechanical ventilation: A systematic review. Critical Care Medicine 30 (12), 2644–2648.	A3
7	Jerath, A.; Beattie, S. W.; Chandy, T.; Karski, J.; Djaiani, G.; Rao, V. et al. (2015): Volatile-based short-term sedation in cardiac surgical patients: A prospective randomized controlled trial. Critical Care Medicine 43 (5), 1062–1069.	A3
8	Jerath, A.; Doherty, M.; Wąsowicz, M.; Wong, K.; Grewal, D.; Steel, A.; Ferguson, N. (2014): Scavenging of volatile anaesthetics during long-term sedation of critical care patients. Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 18, 44.	A7
9	Jerath, A.; Ferguson, N. D.; Steel, A.; Wijeysundera, D.; Macdonald, J.; Wąsowicz, M. (2015): The use of volatile anesthetic agents for long-term critical care sedation (VALTS): study protocol for a pilot randomized controlled trial. Trials 16, 560	A3
10	Jerath, A.; Panckhurst, J.; Parotto, M.; Lightfoot, N.; Wąsowicz, M.; Ferguson, N. D. et al. (2017): 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 124 (4), 1190–1199.	A3
11	Kim, H. Y.; Lee, J. E.; Kim, H. Y.; Kim, J. (2017): Volatile sedation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. Medicine 96 (49), e8976.	A3

#	**Dokument**	**Ausschluss-grund**
12	Kong, K. L.; Willatts, S. M.; Prys-Roberts, C. (1989): Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. BMJ 298, 1277–1280.	A3
13	Landoni, G.; Pasin, L.; Cabrini, L.; Scandroglio, A. M.; Baiardo Redaelli, M.; Votta, C. D. et al. (2016): Volatile Agents in Medical and Surgical Intensive Care Units: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 30 (4), 1005–1014.	A3
14	Meiser, A.; Volk, T.; Wallenborn, J.; Günther, U.; Becher, T.; Bracht, H. et al. (2020): First report from SEDACONDA-A phase III multicenter randomized controlled trial evaluating the efficacy and safety of isoflurane via ana con da for sedation in invasively ventilated patients. Intensive Care Medicine Experimental 8 (SUPPL 2), 001315	A7
15	Millane, T. A.; Bennett, E. D.; Grounds, R. M. (1992): Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. Anaesthesia 47 (9), 768–774.	A5
16	Ostermann, M. E.; Keenan, S. P.; Seiferling, R. A.; Sibbald, W. J. (2000): Sedation in the intensive care unit: a systematic review. Journal of the American Medical Association 283 (11), 1451–1459.	A3
17	Patel, S. B.; Kress, J. P. (2012): Sedation and analgesia in the mechanically ventilated patient. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 185 (5), 486–497.	A7
18	Sackey, P. V.; Martling, C.-R.; Granath, F.; Radell, P. J. (2004): Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. Critical care medicine 32 (11), 2241–2246.	A3
19	Spencer, E. M.; Willatts, S. M. (1992): Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. Intensive care medicine 18 (7), 415–421.	A3
20	Wąsowicz M, Jerath A, Luksun W, Sharma V, Mitsakakis N, Meineri M et al. (2018): Comparison of propofol-based versus volatile-based anaesthesia and postoperative sedation in cardiac surgical patients: A prospective, randomized, study. Anaesthesiology Intensive Therapy 50 (3), 200–209.	A2
21	WHO-ICTRP (2017): A randomised, controlled, open-label study to confirm the efficacy and safety of sedation with isoflurane in invasively ventilated ICU patients using the AnaConDa administration system. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004551-67-DE. Identifiziert über: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01891551/full	A7
22	WHO-ICTRP (2020): Acute cognitive dysfunction after isoflurane sedation compared to propofol – an a priori hypothesis substudy of a randomized controlled trial. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00018958. Identifiziert über https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02067384/full.	A4
23	WHO-ICTRP (2020): Comparison of an inhaled sedation strategy to an intravenous sedation strategy in ICU patients treated with invasive mechanical ventilation. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004537-16-FR. Identifiziert über https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02186858/full.	A4
24	WHO-ICTRP (2020): Drug response of Isoflurane and Propofol Sedation – An IsoConDa Substudy. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020364. Identifiziert über: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02067452/full.	A4

#	Dokument	Ausschluss-grund
25	WHO-ICTRP (2020): Isoflurane vs. Propofol for sedation in mechanically ventilated patients with acute hypoxemic respiratory failure: an a priori hypothesis substudy of a randomized controlled trial. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00018959. Identifiziert über: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02067385/full.	A4
26	WHO-ICTRP (2020): Outcome after prolonged sedation. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020237. Identifiziert über: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02067438/full	A4
27	WHO-ICTRP (2020): Use of AnaConDa-50ml versus AnaConDa-100ml for sedation of invasively ventilated patients: an a-priori hypothesis substudy of a randomized controlled trial. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00020240. Identifiziert über https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02067439/full.	A4

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov				
1	NCT00000251	Effects of Subanesthetic Concentrations of Isoflurane/Nitrous Oxide - 3	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000251	A1
2	NCT00000254	Isoflurane at Subanesthetic Concentrations - 6	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000254	A1
3	NCT00000259	Sevoflurane vs Nitrous Oxide Inhalation at Subanesthetic Concentrations - 11	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000259	A1
4	NCT00034905	A Comparison of Seroquel vs. Risperidone in Schizophrenia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034905	A1
5	NCT00036088	Olanzapine Versus An Active Comparator in the Treatment of Schizophrenia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036088	A1
6	NCT00049946	Schizophrenia Study In Adults	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049946	A1
7	NCT00144118	The Effect of Isoflurane or Sevoflurane on Kidney Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144118	A1
8	NCT00232817	Anesthesia and Postoperative Pain	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00232817	A1
9	NCT00242671	The Efficacy of Isocapnic Hyperpnoea to Accelerate Recovery After General Anesthesia With Sevoflurane	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242671	A1
10	NCT00244517	DIAFAX I+II-Effects of Inhalative Anesthetics on Left Ventricular Diastolic Function	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244517	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
11	NCT00297869	Using Informatics to Enhance Care of Older Emergency Department Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00297869	A1
12	NCT00333632	Effect of Dexmedetomidine Upon Sleep Postoperatively	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00333632	A1
13	NCT00396162	Use of Probiotics as Adjunctive Treatment for Chronic Rhinosinusitis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396162	A1
14	NCT00434382	Neuronal Mechanisms of Sensory Processing During General Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00434382	A1
15	NCT00484575	Inhaled Sevoflurane Compared to Intravenous Sedation Post Coronary Artery Bypass Grafting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484575	A2
16	NCT00521612	Sevoflurane vs. Isoflurane for Low-Flow General Anaesthesia for Abdominal Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521612	A1
17	NCT00575354	Comparison of Sevoflurane and Isoflurane Anesthesia for Benign Breast Tumor Excision	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575354	A1
18	NCT00615472	Intravenous Versus Inhalational Anesthesia in Parkinson's Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615472	A1
19	NCT00680368	Resident Supervision Index: Assessing Feasibility and Validity	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680368	A1
20	NCT00734383	Propofol Cardioprotection for Type II Diabetics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734383	A1
21	NCT00752492	Acceleration of Recovery From General Anesthesia - Efficacy of Isocapnic Hyperpnoea in Obese Patients Undergoing Isoflurane Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752492	A1
22	NCT00788008	Cognitive Effects of Inhalational Versus Intravenous General Anesthesia in the Elderly	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788008	A1
23	NCT00815269	Vasodilation Effect of Inhalational Anesthetics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815269	A1
24	NCT00830843	Inhalatorial Sedation in Patient With Subarachnoid Hemorrhage (SAH) Versus Conventional Intravenous Sedation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830843	A4

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
25	NCT00854178	Toxicogenomic and Immunocytotoxic Effects of Propofol and Isoflurane Anesthetics in Patients Undergoing Elective Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854178	A1
26	NCT00905775	Renal Function in Patients Submitted to Myocardial Revascularization Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00905775	A1
27	NCT00908518	The Difference in Postoperative Cognitive Dysfunction and Myocardial Ischemia Between Propofol and Isoflurane	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908518	A1
28	NCT00922844	The Effect of Sevoflurane Versus Isoflurane on Vasopressor Need	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922844	A1
29	NCT00983918	Pain After Laparoscopic Cholecystectomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983918	A1
30	NCT01031550	Isoflurane Preconditioning for Liver Resections	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01031550	A1
31	NCT01069562	Closed Loop Isoflurane Administration With Bispectral Index in Open Heart Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01069562	A1
32	NCT01111227	Inflammatory Cytokines Profile in Individuals Subjected to Surgical Procedures Using Propofol or Isoflurane	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01111227	A1
33	NCT01115179	Propofol and Perioperative Inflammation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01115179	A1
34	NCT01151254	Comparison of Propofol Based Versus Volatile Based Anesthesia and Postoperative Sedation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151254	A1
35	NCT01151267	Hypercapnic Spontaneous Hyperpnoea and Recovery From Sevoflurane Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151267	A1
36	NCT01171833	Ventilatory Effect on Speed of Anesthesia Under Various Inhaled Anesthetics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171833	A1
37	NCT01198210	The Effect of Peritonsillar Infiltration of Ketamine and Dexamethasone for Postoperative Pain Relief in Children Following Adenotonsillectomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198210	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
38	NCT01212523	Effects of Propofol and Isoflurane on Pulmonary Vascular Resistance	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212523	A1
39	NCT01216501	Sevoflurane and Isoflurane for RF or Cryo Ablation in Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216501	A1
40	NCT01235143	Emergence Agitation Between Sevoflurane and Desflurane in Pediatric	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01235143	A1
41	NCT01271543	Comparing Hemodynamic Changes for Intubation With Shikani Intubating Stylet and Macintosh Laryngoscope	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271543	A1
42	NCT01301079	Evaluation of the Effect of Ketamine on Remifentanil-induced Hyperalgesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301079	A1
43	NCT01302353	Phase I Trial of Emulsified Isoflurane	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302353	A1
44	NCT01379664	Volatile Anesthetic Choice and Duration of Hospitalization: A Quality Improvement and Cost-control Project	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01379664	A1
45	NCT01397331	Influence of Anesthesia on Mechanical Efficiency of Left Ventricle in Patients Undergoing Open Heart Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397331	A1
46	NCT01406678	Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Artery Bypass Grafting With Cold Crystalloid Cardioplegic Arrest	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01406678	A1
47	NCT01452256	Desflurane and Its Effect on Postoperative Morbidity and Mortality in Patients Undergoing Thoracic Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01452256	A1
48	NCT01466530	Sublingual Misoprostol & Isoflurane During Caesarean Section	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466530	A1
49	NCT01477151	Randomized Isoflurane and Sevoflurane Comparison in Cardiac Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477151	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
50	NCT01512147	Dexmedetomidine on Intraoperative Somatosensory and Motor Evoked Potential Monitoring During Neurosurgery in Pediatric Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512147	A1
51	NCT01601795	Sevoflurane and Isoflurane - During Cardiopulmonary Bypass With the MECC System (Minimized Extracorporeal Circuit)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601795	A1
52	NCT01608984	Effects of Remote Ischemic PreConditioning in Off-pump Versus On-pump Coronary Artery Bypass Grafting(RIPCON)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608984	A1
53	NCT01640275	Markers of Alzheimers Disease After Propofol or Isoflurane Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640275	A1
54	NCT01642147	Cerebral Blood Perfusion Changes After General Anesthesia for Craniotomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642147	A1
55	NCT01743456	Depth of Anaesthesia and Postoperative Cognitive Decline in Patients Undergoing Heart Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743456	A1
56	NCT01759407	Femoral Nerve Block for Femur Fracture Repair in Pediatrics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01759407	A1
57	NCT01772537	The Effects of Anesthesia on Patients Undergoing Surgery for Repair of a Thoracoabdominal Aneurysm	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772537	A1
58	NCT01802255	Sevoflurane- Safety in Long-term Sedation Procedures	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802255	A1
59	NCT01819012	Effect of Isoflurane on Tissue Doppler Imaging of Mitral Annulus During Cardiac Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01819012	A1
60	NCT01839084	PaNeX: Partial Nephrectomy Under Xenon	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839084	A1
61	NCT01870453	Differential Effects of Various Anesthetic Agents on Cognitive Function in Patients With Alzheimer's Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01870453	A1
62	NCT01897155	Effect of Acute Arterial Hypertension on Morphine's Requirements and Postsurgical Pain	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897155	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
63	NCT01902849	Anesthetic Technique on Immune Response in Colorectal Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902849	A1
64	NCT01903421	Inhalational Anesthesia and Precipitation of Dementia: is There a Link?	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903421	A1
65	NCT01911195	Reconstructing Consciousness and Cognition	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911195	A1
66	NCT01956708	Transfer of Cardioprotection During RIPC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01956708	A1
67	NCT01958138	Isoflurane Versus Propofol for Removal of LMA in Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958138	A1
68	NCT01983800	AnaConDa Long Term Sedation Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983800	A3
69	NCT01993836	Markers of Alzheimers Disease and Cognitive Outcomes After Perioperative Care	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993836	A1
70	NCT02003300	An Improved Method for the Measurement of Oxygen and Anaesthetic Agent Uptake in Patients Using the Foldes-Biro Equation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003300	A1
71	NCT02105610	Volatile Anesthetics to Reduce Mortality in Cardiac Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105610	A1
72	NCT02111421	Postpartum Women's Dexmedetomidine Sedation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111421	A1
73	NCT02111447	Post Anesthesia Emergence and Behavioral Changes in Children Undergoing MRI	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111447	A1
74	NCT02154074	Dexmedetomidine Influence on the Level of Perioperative Blood Glucose and Insulin of Elderly Diabetes Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02154074	A1
75	NCT02157428	Effect of Flumazenil on Recovery From General Anesthesia With Isoflurane	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02157428	A1
76	NCT02185118	Effects of Subanesthetic Isoflurane/Sevoflurane in 60% Oxygen on Clinical In-vitro Experimental Sepsis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185118	A1
77	NCT02222142	Volatile Versus Propofol Anesthesia in OPCAB	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02222142	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
78	NCT02288923	Trial to Compare Femoral Nerve Block With Local Anaesthetic Injection for Post-operative Pain After Knee Replacement	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288923	A1
79	NCT02326727	Influence of Epidural Analgesia on Natural Killer Cell (NK) Activity After Colonic Cancer Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02326727	A1
80	NCT02327195	General Anesthesia Emergence Induced by Methylphenidate	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327195	A1
81	NCT02342509	Automated Control of End-tidal Volatile Anesthetic Concentration	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02342509	A1
82	NCT02351557	Pharmacokinetic Study of Effect of Cardiac Output on the Uptake of Isoflurane	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351557	A1
83	NCT02397603	Peri-neural Dexmedetomidine as an Adjuvant to Bupivacaine Induced Paravertebral Block in Patients Undergonig Thoracotomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02397603	A1
84	NCT02428972	Assessment of Cognitive Functions and Quality of Life in Patients Undergoing Surgery for Supratentorial Brain Tumor	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428972	A1
85	NCT02471001	The Levels of Anaesthetics in Heart Muscle During Heart Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471001	A1
86	NCT02471950	Isoflurane During Cardiopulmonary Bypass	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471950	A1
87	NCT02504749	The Regain of Gastrointestinal Motility After General Anaesthesia Versus Spinal Anaesthesia in Caesarean Section	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504749	A1
88	NCT02512809	Isoflurane-induced Neuroinflammation in Children With Hydrocephalus	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512809	A1
89	NCT02521831	Neuroinflammatory and Neurocognitive Effects of Spinal vs. Inhalational Anesthesia for Elective Surgery in Infants	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521831	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
90	NCT02563028	A Novel Method for Capturing the Visual Evoked Potential During Spine Surgery Under Total Intravenous Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02563028	A1
91	NCT02575521	Effect of Propofol-Dexmedetomidine on Cerebral Oxygenation and Metabolism During Brain Tumor Resection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575521	A1
92	NCT02578862	Total Intravenous Anesthesia in Sinus Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578862	A1
93	NCT02599623	Safety and Efficacy of Local Anesthesia in Emergency Inguinal Hernia Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599623	A1
94	NCT02625181	Real-time Decision Support for Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) Prophylaxis	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625181	A1
95	NCT02645994	Anesthetic Depth Control Using CLADS vs. TCI in Patients With LVSDF	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02645994	A1
96	NCT02678650	MicroRNA Mediates Volatile Anesthetics Preconditioning Induced Artery Protection	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678650	A1
97	NCT02726620	Decision Support for Intraoperative Low Blood Pressure	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726620	A1
98	NCT02739958	Effects of Propofol-dexmedetomidine on Immune Function in Patients With Cancer Larynx	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739958	A1
99	NCT02750163	Circulating Free Hemoglobin and Microcirculation After Administration of Paracetamol in Febrile Septic Patient	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750163	A1
100	NCT02752308	Effectiveness of Caudal Epidural Block on Intraoperative Blood Loss During Hypospadias Repair	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752308	A1
101	NCT02768727	A Test of Neural Inertia in Humans With Xenon	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768727	A1
102	NCT02794584	Hybrid Closure of Congenital Heart Disease	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794584	A1
103	NCT02821455	Estimating Blood Concentrations of Anaesthetics During One-Lung Ventilation (OLV)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821455	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
104	NCT02840006	Spinal Anesthesia Associated With General Anesthesia in Coronary Artery Bypass	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840006	A1
105	NCT02840227	The Effect of Combined General/Regional Anesthesia on Cancer Recurrence in Patients Having Lung Cancer Resections	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840227	A1
106	NCT02866630	Coronary Sinus Blood Sevoflurane and Desflurane Concentration and Lactate Changes in Patients Undergoing Heart Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866630	A1
107	NCT02878707	The Neuroprotective Effects of Dexmedetomidine During Brain Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02878707	A1
108	NCT02925611	Comparison of Postoperative Delir in Patients Anaesthetised With Isoflurane and Desflurane During Spinal Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925611	A3
109	NCT02927522	Donepezil Attenuate Postoperative Cognitive Dysfunction	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927522	A1
110	NCT02953210	Laparoscopic Cholecystectomy: General Anesthesia With Opioid Versus General Opioid Free Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953210	A1
111	NCT02987218	Comparison of Neuroprotection by Propofol and Desflurane for POCD Following Subarachnoid Hemorrhage Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987218	A2
112	NCT03034096	General Anesthetics in CAncer REsection Surgery (GA-CARES) Trial	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034096	A1
113	NCT03146104	Comparison of Total Intravenous Anesthesia vs. Inhalational Anesthesia in Acute Subdural Hematoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146104	A1
114	NCT03146949	Blood Isoflurane Concentration and the Oxygenator	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146949	A1
115	NCT03152734	Periinterventional Outcome Study in the Elderly	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152734	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
116	NCT03213392	Enzymatic Evaluation of General Anesthetic Induced Neurotoxicity in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213392	A1
117	NCT03241602	Multimodal Analgesic Technique for Control of Post-laproscopy Abdominal Pain	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241602	A1
118	NCT03285243	Effect of Monochromatic Light on Incidence of Emergence Delir in Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03285243	A1
119	NCT03290495	Ketamine Effect on Isoflurane Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03290495	A1
120	NCT03301025	Pregabalin Effects on Hypotensive Anesthesia During Spine Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301025	A1
121	NCT03302208	Preoperative Oral Pregabalin Effect on Inhalational Anesthetic Requirements ln Hysterectomy Under General Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302208	A1
122	NCT03319563	Kyphoscoliosis Surgery: Blood Conservation and Analgesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319563	A1
123	NCT03328481	Quadratus Lumborum Block Using Loss-of-resistance Versus Ultrasound-guided Technique	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328481	A1
124	NCT03373266	Serun Fluoride and Kidney Transplant	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373266	A1
125	NCT03386565	Effect of Intraoperative Lidocaine Infusion on Intraoperative Isoflurane Requirements	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386565	A1
126	NCT03420586	Nitrous Oxide Added at the End of Sevoflurane Anesthesia and Recovery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03420586	A1
127	NCT03436368	Continuous Spinal Anesthesia in Renal Transplantation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436368	A1
128	NCT03437213	The Immune Modulation of Bilateral Paravertebral Block and Propofol in Spine Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437213	A1
129	NCT03460184	Effect of Different Types of Anesthesia on Perioperative Brain Natriuretic Peptide Levels in	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460184	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		Parturient Cardiac Patient Undergoing Elective Cesarean Section		
130	NCT03549026	Analgesic Efficacy of Duloxetine in Patients Undergoing Lumbar Discectomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549026	A1
131	NCT03560427	Duloxetine Potentiates the Analgesic Efficacy of Intrathecal Morphine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03560427	A1
132	NCT03569046	General Anesthesia With or Without Local Ear Block in Middle Ear Surgeries	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569046	A1
133	NCT03569085	Inhaled Anesthetics and Myocardial Strain	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569085	A1
134	NCT03588429	The Ratio of Hypnotic to Analgesic Potency of Volatile Anesthetics	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588429	A1
135	NCT03600506	Dexmedetomidine Adjuvant to General Anesthesia of Abdominal Hysterectomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03600506	A1
136	NCT03726580	Evaluation of Neurotoxic Effect of Sevoflurane-Based Anaesthesia Guided by Short-Term Olfactory Identification	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03726580	A1
137	NCT03729011	Delir Reduction by Volatile Anesthesia in Cardiac Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729011	A1
138	NCT03749395	Ultrasound Guided Erector Spinae Block for Postoperative Analgesia in Thoracotomy Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03749395	A1
139	NCT03778723	Effect of Propofol Midazolam on Cerebral Oxygenation and Metabolism During Clipping of Ruptured Cerebral Aneurysm	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778723	A1
140	NCT03803267	Analgesia of Erector Spinae Plane Block Versus Quadratus Lumborum Block	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803267	A1
141	NCT03809949	Opioid Free Versus Opioid Balanced Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809949	A1
142	NCT03860129	Different Volatile Anaesthetics and the Depth of Long Term ICU Sedation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860129	A3

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
143	NCT03882788	The Effect of Anesthesia on Neurodevelopmental Outcome (NDO)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03882788	A1
144	NCT03885804	Perineural Versus IV Dexmedetomidine as Adjuvant to Quadratus Lamborum Block for Pediatrics Undergoing Pyeloplasty	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885804	A1
145	NCT03902470	Awake Thoracic Epidural Anaesthesia Versus General Anesthesia for Video Assisted Thoracoscopic Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902470	A1
146	NCT03970343	Post Approval Study (PAS) of the OPTIMIZER Smart and CCM Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970343	A1
147	NCT04018157	Single Bolus Dose of Ketodex Versus Ketofol For Prevention Of Emergence Agitation In Adults Undergoing Nasal Surgeries	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04018157	A1
148	NCT04029207	The ASOS-2 Trial Maternal Mortality Sub-study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029207	A1
149	NCT04039854	Comparison Between Propofol and Inhalational Anaesthetic Agents on Cardiovascular Outcomes Following Cardiac Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04039854	A1
150	NCT04048226	Dexmedetomidine-Ketamine Infusion in Breast Surgeries	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04048226	A1
151	NCT04050891	Comparative Study of Ultrasound Guided Combined Interscalene and Supraclavicular Brachial Plexus Block Versus General Anesthesia for Brachioaxillary Surgery in Renal Failure Patient	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04050891	A1
152	NCT04062591	Efficacy of Piroxicam as a Perioperative Analgesic for Patients Undergoing Fixation of Maxillofacial Fractures	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04062591	A1
153	NCT04074460	Volatile Anaesthesia and Perioperative Outcomes Related to Cancer Feasibility Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074460	A1
154	NCT04093388	Self-Collection of the Pap Smear as Agency: A Novel Way to Improve Refractory Low Cervical Cancer Screening Rates in Rural Alabama	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04093388	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
155	NCT04095754	Can Head Position Improve Surgical Field During Ear Surgery?	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095754	A1
156	NCT04138147	Superficial Cervical Plexus Versus Retrolaminar Block in Parotid Surgeries	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04138147	A1
157	NCT04141267	Inhaled Sedation Using the Anesthetic-conserving Device (ANACONDA) in Prehospital Emergency Medecine	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04141267	A3
158	NCT04143542	Trunks Body Blocks for Postoperative Analgesia in Abdominal Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143542	A1
159	NCT04158024	Erector Spinae Plane Block in Congenital Heart Disease Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158024	A1
160	NCT04171193	Efficacy of Deep Anaesthesia With Isoflurane as a Fast-response Antidepressant Agent	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04171193	A1
161	NCT04188314	Comparing Quality of Recovery Between Desflurane & Isoflurane in Eye Surgery Patients at Dr George Mukhari Acad Hospital	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188314	A1
162	NCT04197570	Opioid-free Anesthesia for Open Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Controlled Trial	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04197570	A1
163	NCT04214977	Spinal Anesthesia Versus General Anesthesia Using Laryngeal Mask Airway for Anorectal Surgeries in Prone Position	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214977	A1
164	NCT04223219	Different Modalities of Analgesia in Open Heart Surgeries in Mansoura University	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223219	A1
165	NCT04240236	Scalp Blocks Effect on Postoperative Nausea & Vomiting After Craniotomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04240236	A1
166	NCT04275531	Neurotoxicity of Anesthesia in Middle Aged Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04275531	A1
167	NCT04281017	Effect of Position and Anesthetic Choice in Intraocular Pressure in Robotic GYN (Gynecologic) Oncology Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04281017	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
168	NCT04300595	Local and/or General Anesthesia for Dacrocystorhinostomy Surgery A Randomized Controlled Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04300595	A1
169	NCT04336098	Study of SRF617 in Patients With Advanced Solid Tumors	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336098	A1
170	NCT04341350	Comparison of an Inhaled Sedation Strategy to an Intravenous Sedation Strategy in Intensive Care Unit Patients Treated With Invasive Mechanical Ventilation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04341350	A4
171	NCT04383730	Inhaled Sedation in COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome (ISCA): an International Research Data Study in the Recent Context of Widespread Disease Resulting From the 2019 (SARS-CoV2) Coronavirus Pandemics (COVID-19)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383730	A2
172	NCT04415060	SedAting With Volatile Anesthetics Critically Ill COVID-19 Patients in ICU: Effects On Ventilatory Parameters And Survival	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04415060	A2
173	NCT04423276	Efficiency of Donepezil in Elderly Patients for Prevention of POCD Dysfunction	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04423276	A1
174	NCT04434651	Does SPGB Have an Effect on ICP and Oxygenation of Cerebral Venous Outflow in Craniotomy for Cerebral Tumors?	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434651	A1
175	NCT04446403	Circumflex Nerve Blocks Versus Posterior Cord Nerve Blocks in Shoulder Arthroscopy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04446403	A1
176	NCT04492943	To Observe Whether Isoflurane Can Treat COVID-19 Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04492943	A5
177	NCT04520568	High Flow Nasal Cannula Oxygen During Sedation for Video-assisted Thoracoscopic Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04520568	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
178	NCT04521556	Effect of Epidural Anesthesia and Analgesia on Quality of Recovery After Unilateral Nephrectomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04521556	A1
179	NCT04533061	Influenza Vaccine in Lung Transplant Patients - T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533061	A1
180	NCT04546230	Low-Thoracic Epidural Anesthesia For Laparoscopic Nephrectomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546230	A1
181	NCT04549844	Peribulbar Block for Prevention of Oculocardiac Reflex	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04549844	A1
182	NCT04587505	Effect of Epidural Anesthesia and Analgesia on Quality of Recovery After Radical Prostatectomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04587505	A1
183	NCT04602546	Evaluation of BIS™ and Levels of Sedation With Common Inhalational Anesthetics in Healthy Volunteers (OLIVER)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04602546	A1
184	NCT04607525	Dexmedetomidine Infusion Effect on Hemodynamic Variables During Craniotomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04607525	A1
185	NCT04609150	Vertebral Fat Quantitative MRI as a Marker of Bone Fragility in Multiple Myeloma (MYELOMEFRAGIQUANTI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609150	A1
186	NCT04614259	Perioperative Pain Management for Cleft Lip in Children	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614259	A1
187	NCT04634981	Does the Mode of Anesthesia Affect the Feto-maternal Outcome in Category-1 Caesarean Section	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634981	A1
188	NCT04681131	CAB-AXL-ADC Safety and Efficacy Study in Adults With NSCLC	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681131	A1
189	NCT04684238	Effect & Safety of Inhaled Isoflurane vs IV Midazolam for Sedation in Mechanically Ventilated Children 3-17 Years Old	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684238	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
190	NCT04706897	Opioid Sparing Anaesthesia for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Laparoscopic Gynecological Surgery	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706897	A1
191	NCT04710914	Comparison of Extubation Delay After Prolonged Sedation	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04710914	A4
192	NCT04727515	General Anesthesia, Versus Axillary Block for Ambulatory Hand Surgery: Randomized Prospective Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04727515	A1
193	NCT04737473	The Comparative Efficacy and Safety of Two General Anesthesia Protocols Consisting of Fentanyl Plus Propofol Plus Rococuronium Plus Isoflurane Versus Ketamime Plus Magnesium Sulphate Plus Lidocaine Plus Clonidine Plus Propofol Plus Rococuronium Plus Isoflurane for Gynaecology Surgery in Cameroon	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04737473	A1
194	NCT04748133	Acupuncture for Recovery and Postoperative Nausea and Vomiting After Middle Ear Surgeries	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04748133	A1
195	NCT04816916	Efficacy and Safety of AXA1665 in Cirrhotic Subjects With Prior Overt Hepatic Encephalopathy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04816916	A1
196	NCT04959825	The Role of Preoperative Melatonin in Reducing the Inhaled Isoflurane Requirements in Open Nephrectomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04959825	A2
197	NCT04993521	Ultrasound Guided Bilateral Superficial Cervical Plexus Block in Patients Undergoing Total Thyroidectomy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993521	A1
198	NCT05011617	Monitored Anesthesia Care Versus Intubated General Anesthesia for Open Heart Surgery Under Cardiopulmonary Bypass	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05011617	A1
199	NCT05019560	Awareness in Old Aged Patients During Laryngoscopy and Intubation Using Isolated Forearm Technique	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05019560	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
200	NCT05057767	Impact of Timing of Midazolam Administration on Incidence of Postoperative Nausea and Vomiting	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05057767	A1
201	NCT05064592	Retrospective Study on Prolonged Sedation Effects With Inhaled Agents in PICU	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064592	A5
202	NCT05065606	Descriptive Analysis of Dual-energy Computed Tomography Exams of Adult Patients With Gout	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05065606	A1
203	NCT05077111	A Comparative Study Between Regional Anesthesia in Thoracoscopes and the Conventional General Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077111	A1
204	NCT05097508	Effect of Atracurium and Rocuronium on the State and Response Entropy During Isoflurane Anesthesia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05097508	A1
EU-CTR (Studien, die nicht bereits bei clinicaltrials.gov gefunden wurden)				
205	2004-000138-35	A Study to Evaluate AMG 162 in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every & Months)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000138-35	A1
206	2004-000394-60	A randomised phase II multicentre, double blind, parallel group, placebo controlled study of ACR16 50 mg once daily for the symptomatic treatment of Huntington disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000394-60	A1
207	2004-000722-69	A Phase II, Randomized Study Of Carboplatin-Gemcitabine Plus Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel In Platinum-Sensitive Patients With Recurrent Ovarian Carcinoma, Primary Peritoneal	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000722-69	A1
208	2004-001856-35	A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, 4 parallel groups, dose-ranging trial evaluating the efficacy and safety of ucb 34714 used as adjunctive treatment at doses of 50, 150 a	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001856-35	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
209	2004-002981-39	Randomised trial of detrusor botulinum toxin injection (BOTOX®) compared to placebo in women with idiopathic detrusor overactivity	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002981-39	A1
210	2004-003675-36	A randomised, open label study to compare the efficacy and safety of a dry powder formulation of inhaled Colistimethate Sodium and nebulised TNSFI (Tobramycin nebuliser solution for inhalation, TOB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003675-36	A1
211	2004-003829-28	An open-label investigation into the tolerability and pharmacokinetic / pharmacodynamic effects of sufugolix (TAK-013), at a dosage of 100mg twice-daily, during six months treatment of pre-menopaus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003829-28	A1
212	2004-004120-12	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose, Safety, Tolerability, and Amyloid-Imaging Positron Emission Tomography (PET) Trial of AAB-001 (ELN116727) in Pa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004120-12	A1
213	2004-004212-23	Randomized study with oral tegafur versus capecitabina in the treatment of advanced politreated breast cancer and refractory, resistant or in progression to the standard chemotherapeutic treatment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004212-23	A1
214	2004-004286-15	A Phase II, Multi-Center, Open-Label, Repeat-Dose Study of Forodesine Hydrochloride Infusion in Patients with Advanced T-Cell Leukemia with an Option of Long-Term Forodesine Hydrochloride Use	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004286-15	A1
215	2004-004333-34	A randomized, multicentre, phase III study of Erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first line, platinum-based chemotherapy for high-risk Stage I an	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004333-34	A1
216	2004-004340-42	An Open Label, Randomized, Phase I/II Study of DMXAA in Combination with Carboplatin and	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-004340-42	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		Paclitaxel in Patients with Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer		
217	2004-005078-22	Quetiapin: Zur Sicherheit, Verträglichkeit und zum Einfluss auf kognitive Funktionen bei Patienten/innen mit einer schizophrenen Psychose Quetiapine: safety and influence on cognitive functions i	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005078-22	A1
218	2005-000217-35	EpSSG RMS 2005 a protocol for non metastatic rhabdomyosarcoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000217-35	A1
219	2005-000443-28	A Phase III, Multi-Center, Multi-National, Randomized, Withdrawal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMS-188667 in Children and Adolescents with Active Polyarticular Juvenile Rheumatoid A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-000443-28	A1
220	2005-000497-50	An open-label safety study of bifeprunox investigating flexible doses of 20, 30, or 40mg/day in patients with schizophrenia who have completed studies 10206 or 10265	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000497-50	A1
221	2005-000627-42	A Phase I/II, Multi-Center, Open-Label, Repeat-Dose Study of Forodesine Hydrochloride Infusion in Patients with B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia with an Option of Extended Use of Forodesine Hydr	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000627-42	A1
222	2005-000915-80	A phase II study of Topotecan-Vincristine-Doxorubicin (TVD) in children with stage 4 neuroblastoma failing to respond to COJEC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000915-80	A1
223	2005-001161-34	Phase I-II multicenter, randomized, open-label, clinical and pharmacokinetic study of plitidepsin, administered alone or in combination with dacarbazine, as front-line therapy to subjects with unre	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001161-34	A1
224	2005-001246-16	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel group study to compare the efficacy and safety of GW873140 400mg BID in combination with a ritonavir-containing opti	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001246-16	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
225	2005-001247-39	A Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, parallel group study to compare the efficacy and safety of GW873140 400mg BID in combination with a ritonavir-containing opti	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001247-39	A1
226	2005-001490-95	A Randomized, Open-Label, International Study of Subcutaneous Recombinant Interleukin-2 (rIL-2, Aldesleukin) with and without Concomitant Antiretroviral Therapy in Patients with HIV-1 Infection and	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001490-95	A1
227	2005-001843-49	Vicriviroc (SCH 417690) Treatment Protocol in HIV-Infected Subjects: A Substudy of P03802	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001843-49	A1
228	2005-003138-16	A clinical observational study to assess the effectiveness of Strontium Ranelate on bone protection in osteoporotic patients pre-treated with bisphosphonates	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003138-16	A1
229	2005-003962-40	An open label, Phase II study of biweekly VELCADETM and intermittent CAELIXTM in patients with ovarian cancer failing platinum containing regimens	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003962-40	A1
230	2005-004137-18	First International Randomized trial in locally advanced and Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treatment (FIRM-ACT)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004137-18	A1
231	2005-004157-99	Estudio aleatorizado, abierto en el que se comparan los efectos del pamoato de olanzapina depot con los de olanzapina oral en los resultados del tratamiento en pacientes ambulatorios con esquizofrenia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004157-99	A8
232	2005-004835-23	Multi-centre, parallel group, double-blind, placebo controlled study of the efficacy and tolerability of TONABERSAT in prophylaxis of migraine headache	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004835-23	A1
233	2005-005099-33	A Three Cohort Phase II Trial of BMS-275183 Given Orally on a Twice Weekly Schedule in Pretreated Locally Advanced or Metastatic NSCLC Patients +	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005099-33	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01		
234	2005-005499-34	A double-blind, randomised, placebo-controlled, quetiapine-referenced, multicentre study of the long-term bifeprunox efficacy, safety and tolerability in patiens with stable schizophrenia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-005499-34	A1
235	2005-005896-14	Role of endothelin- and nitric oxide-system in the regulation of optic nerve head blood flow during changes in ocular perfusion pressure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:	A1
236	2006-000057-22	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Comparison Study of CC-10004 in Subjects with Moderate-to-severe Plaque-Type Psoriasis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005896-14	A1
237	2006-000169-12	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000169-12	A1
238	2006-000734-13	Effect of L-NMMA on retinal and choroidal blood flow in smokers compared to non-smokers	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2006-000734-13	A1
239	2006-000835-84	Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Ceftobiprole Medocaril Versus Ceftriaxone with/without Linezolid in Treatment of Subjects Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000835-84	A1
240	2006-001515-29	Double-blind, randomised, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of two fixed dosages of a novel antidepressant compound to that of placebo in patients with Major Depressive Disorder	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001515-29	A1
241	2006-001536-46	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam used as adjunctive treatment for 12 weeks in adolescent and adult pat	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001536-46	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
242	2006-001571-37	An Open-Label Dose Escalation Study Of An Adeno-Associated Virus Vector (Aav2/2-Hrpe65p-Hrpe65) For Gene Therapy Of Severe Early-Onset Retinal Degeneration	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001571-37	A1
243	2006-001861-40	Randomized phase II study of brostallicin (PNU-166196A) versus doxorubicin as first line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001861-40	A1
244	2006-001977-17	An open-label, randomized, parallel group study comparing the efficacy and safety of Amlodipine in combination with Valsartan compared to Losartan in combination with Hydrochlorothiazide given for 52 weeks on the regression of left ventricular hypertrophy in patients with mild-to-moderate hypertension	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001977-17	A1
245	2006-002061-39	A Phase IIa, Multicenter, Randomized, Third-Party Unblinded, Adjuvant and Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose, Safety, Tolerability, and Immunogenicity Trial of ACC-001 and QS-21 Adjuvant i	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002061-39	A1
246	2006-002348-27	A Cancer Research UK Phase II Proof of Principle Trial of the activity of the PARP-1 inhibitor, AG-014699, in known carriers of a BRCA 1 or BRCA 2 mutation with locally advanced or metastatic breas	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002348-27	A1
247	2006-003107-39	A Worldwide, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel Study to Evaluate the Efficacy of MK-0524 to Improve Tolerability of Extended Release Niacin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003107-39	A1
248	2006-003346-42	Does substituting isoflurane with propofol during the last hour of intracranial surgery shorten recovery time and reduce PONV?	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003346-42/SE/	A1
249	2006-003659-19	A Double Blind, Placebo- and Active-Controlled, Randomized, Sequential Group, Multiple Dose Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003659-19	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		to Examine the Effect of the CRF1-Receptor Antagonist R317573 on 7.5% CO2-Inhalation Induced Anxiety		
250	2006-003739-57	A double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of the safety, tolerability and efficacy following sequential dose regimens of Lu 31-130 to patients with schizophrenia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003739-57	A1
251	2006-004022-87	A Phase III Randomized, Double-Blind Study Of Sunitinib (Su011248, Sutent®) Versus Placebo In Patients With Progressive Advanced/Metastatic Well-Differentiated Pancreatic Islet Cell Tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004022-87	A1
252	2006-004619-23	A Phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy and safety study of two dose regimens of CC-10004 in subjects with active psoriatic arthritis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004619-23	A1
253	2006-004794-10	A Cluster Randomized Trial On Cardiovascular Risk Factor Management: Caduet® Versus Usual Care In Subjects With Hypertension And Additional Cardiovascular Risk Factors In Clinical Practice	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004794-10	A1
254	2006-005407-33	The effect of long-term iron treatment on serum NTBI and plasma isoprostanes in anaemic women versus an anaemic control group	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005407-33	A1
255	2006-005597-43	Topical Retinoids and Diabetic Neuropathic Ulceration	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005597-43	A1
256	2006-005722-23	Open-label, single-arm, multi-center, pharmacokinetic, safety and tolerability study of levetiracetam intravenous infusion in children (4 - 16 years old) with epilepsy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005722-23	A1
257	2006-005742-37	Randomised clinical trial of the effects of total intravenous anaesthesia (TIVA: propofol) versus volatile anaesthesia (sevoflurane-N20 induction and	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005742-37	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		isoflurane-N20 maintenance) on children's post-operative cognition, behaviour and physical morbidity.		
258	2006-005971-17	A Phase 2 Study of LY573636 as Treatment for Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer Protocol H8K-MC-JZAG	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005971-17	A1
259	2006-006344-59	A multi-center, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, randomized study: evaluation of the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (>= 16 to 70 years old) with Partial Onset Seiz	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006344-59	A1
260	2006-006532-21	Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine and oxaliplatin vs. capecitabine alone in locally advanced rectal cancer (PETACC-6)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006532-21	A1
261	2006-006538-16	An Open-Label Sunitinib Malate (Su011248) Continuation Protocol For Patients Who Have Completed A Prior Sunitinib Study And Are Judged By The Investigator To Have The Potential To Benefit From Sunitinib	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006538-16	A1
262	2006-006604-11	A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Multicenter, Dose Finding Study Evaluating the Efficacy and Safety of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO4588161) when given in combination with Pegasys® and Copegus® versus the currently approved combination of Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus infection	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006604-11	A1
263	2006-006913-34	An Open-Label, Multi-Centre, Extension Study, Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Degarelix One-Month Dosing Regimen in Patients with Prostate Cancer Requiring Androgen Ablation Therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006913-34	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
264	2007-000509-31	Estudio en fase 1/2, abierto, adaptativo, aleatorio de doxorrubicina liposómica con o sin M200 (volociximab) para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado o cáncer perito	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2007-000509-31	A8
265	2007-000724-40	A Phase 2 Study of PTC124 as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Cystic Fibrosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000724-40	A1
266	2007-001163-30	A trial of antigen-specific immune tolerance induction in mucopolysaccharidosis I (MPS I) patients initiating enzyme replacement therapy with Aldurazyme® (laronidase)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2007-001163-30	A1
267	2007-001517-41	Comparative study of the efficacy and tolerability of iron polymaltose complex film-coated tablets with folic acid (Maltofer® Fol film-coated tablets) compared to a generic iron sulphate product in pregnant women with iron-deficiency anaemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001517-41	A1
268	2007-002328-14	A Phase 2/3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-center, International Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oxabact(TM) to Reduce Urinary Oxalate in Subjects with Primary Hyperoxaluria.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002328-14	A1
269	2007-002365-13	Sorafenib as adjuvant to radioiodine therapy in non-medullary thyroid carcinoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002365-13	A1
270	2007-002402-21	A multi-centre open label randomised phase III trial of the efficacy of sodium thiosulphate in reducing ototoxicity in patients receiving cisplatin chemotherapy for standard risk hepatoblastoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002402-21	A1
271	2007-002480-27	A Phase II, Randomized, Controlled, Observer-blind, Single-center Study to Evaluate the Immunogenicity, Safety and Tolerability of Two Doses of FLUAD-H5N1 Influenza Vaccine in Subjects aged 6 month	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002480-27	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
272	2007-002550-27	Double-Blind, Randomised, Active And Placebo Controlled Study To Assess The Clinical Efficacy, Skin Tolerability And Pharmacological Activity Of A New Topical Compound (Ur-1505 0.5%, 1% And 2%) In Patients With Mild To Moderate Atopic Dermatitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002550-27	A1
273	2007-002551-17	Randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, and active referenced study of Lu AA34893 to evaluate the efficacy and safety of three doses Lu AA34893 and quetiapine versus placebo i	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002551-17	A1
274	2007-002595-34	Efficacy and safety of neramexane mesylate in congenital idiopathic nystagmus and acquired nystagmus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single center, proof of concept study using a t	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002595-34	A1
275	2007-002905-34	A Local Feasibility Study On Mangafodipir As An Adjunct To Folfox6 Chemotherapy In Patients Operated For Colorectal Cancer Stage Duke C (Manfol)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002905-34	A1
276	2007-002960-85	Randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial of the safety and efficacy of RO4917838 in outpatients on select atypical antipsychotics with prominent negative or disorganized thought symptoms	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002960-85	A1
277	2007-003240-30	A Cancer Research UK Phase I/II Open Label Study to Evaluate the Safety, Endocrine Effects, and Anti-tumour Activity of Abiraterone Acetate (CB7630) in Patients with Oestrogen (ER) or Androgen Receptor (AR) Positive Advanced or Metastatic Breast Carcinoma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003240-30	A1
278	2007-003263-52	Gadofosveset Trisodium (Vasovist®) zur kontrastverstärkten MR-Angiographie der supraaortalen Arterien und zur Darstellung der Gefäßwand in der primären Kontrastmittelpassage	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003263-52	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		(„first pass“) und in der intravasalen Phase („steady state“) bei 3.OT.		
279	2007-003279-38	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy and Safety of TZP-101 when Administered as a 30 Minute I.V. Infusion to Subjects with Severe Gastroparesis due to Diabetes Mellitus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003279-38	A1
280	2007-003323-20	A Phase I/II Study of CP-4055 in Patients with Platinum Resistant Ovarian Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003323-20	A1
281	2007-003342-15	A Randomized, Open-Label Study Comparing the Effectiveness of Olanzapine Pamoate Depot with Haloperidol Decanoate in the Treatment of Schizophrenia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003342-15	A1
282	2007-003464-22	A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled, Parallel-Group, Noninferiority, Multicenter Study of Ceftobiprole Medocaril Versus Cefepime With or Without Vancomycin in the Treatment of Subjects With or Without Vancomycin in the Treatment of Subjects With Fever and Neutropenia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003464-22	A1
283	2007-003517-13	Open-label, single-arm, multi-center, pharmacokinetic, safety and tolerability study of levetiracetam intravenous infusion in children (1 month to 4 years old) with epilepsy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003517-13	A1
284	2007-003656-11	ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, MULTICÉNTRICO, DE DETERMINACIÓN DE DOSIS PARA EVALUAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE PREGABALINA EN COMPARACIÓN CON PLACEBO COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DEL DOL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003656-11	A1
285	2007-003984-33	A Phase 2, Single-Arm Study of Volociximab Monotherapy in Subjects With Platinum-Resistant	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003984-33	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		Advanced Epithelial Ovarian Cancer or Primary Peritoneal Cancer		
286	2007-004241-15	A Phase IIB, Multi-Dose, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abatacept Versus Placebo in the Treatment of Psoriatic Arthritis.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004241-15	A1
287	2007-004562-40	A Phase II Evaluation Of Topotecan Administered Weekly In The Treatment Of Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian, Fallopian Tube, Or Primary Peritoneal Cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004562-40	A1
288	2007-004990-24	Comparison of the concentrations of the antibiotic compound Daptomycin in serum, cartilage-, muscle and subcutaneous tissue after a preoperative intravenous administration	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004990-24	A1
289	2007-005118-37	Effect of γ-Secretase Inhibition on the Progression of Alzheimer's Disease: LY450139 versus Placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005118-37	A1
290	2007-005478-29	A Phase 2b Efficacy and Safety Study of PTC124 in Subjects with Nonsense-Mutation-Mediated Duchenne and Becker Muscular Dystrophy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005478-29	A1
291	2007-005554-23	An Open, Non-Randomised Pilot Study Of Anti-TNF-Alpha Therapy In Early Or Progressing Ham/Tsp	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005554-23	A1
292	2007-005631-29	Cannabinoid CB1 receptor agonist treatment in severe chronic anorexia nervosa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005631-29	A1
293	2007-005994-79	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Efficacy and Safety Trial of Bapineuzumab (AAB-001, ELN115727) in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer Disease Who Are Apolipoprotein E ε4 Non-carriers	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2007-005994-79	A1
294	2007-005995-14	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Efficacy and	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005995-14	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		Safety Trial of Bapineuzumab (AAB-001, ELN115727) in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer Disease		
295	2007-006487-30	Differential Effects of donepezil and placebo in mild cognitive impairment and elderly controls	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006487-30	A1
296	2007-006754-26	Diabetic Foot Ulcers And Polydeoxyribonucleotide (Placentex Integro Mastelli) As A Treatment For Wound Healing	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006754-26	A1
297	2007-007813-35	Randomised Controlled Trial of the Use of Topical Application of Tranexamic Acid in Primary Cemented Total Knee Replacement (TRANX-K)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007813-35	A1
298	2007-007849-13	Randomised Phase III Trial of Paclitaxel plus Carboplatin (TC) Therapy versus Irinotecan plus Cisplatin (CPT-P) Therapy as a First Line Chemotherapy for Clear Cell Carcinoma of the Ovary	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007849-13	A1
299	2008-000144-14	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000144-14	A1
300	2008-000145-58	An international, double-blind, randomized, multi-center, parallel group, historical-control conversion to monotherapy study to evaluate the efficacy and safety of brivaracetam in subjects (≥ 16 to	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000145-58	A1
301	2008-000741-55	Vasovist and Gadovist in comparison to Magnevist for detection of myocardial late enhancement in MR in different cardiac diseases using the technique of delayed enhancement	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000741-55	A1
302	2008-001678-34	Examination of the efficacy of glycerol, two topical steroids and a topical immune modulator in experimentally induced skin irritation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001678-34	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
303	2008-001999-67	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos y de 14 semanas de tratamiento para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Nerispirdina 50 mg, 100 mg y 200 mg	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001999-67	A1
304	2008-002098-11	Randomized Controlled Trial on the effectiveness of ketorolac and tramadole in not compound fractures of child.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002098-11/IT/	A1
305	2008-002280-14	Comparative study of the effect of 4-week treatment with ossein-hydroxyapatite compound versus calcium carbonate on bone biomarkers in young women with low calcium intake. Prospective, monocenter, randomized, open-label, two-period,cross-over trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002280-14/FR/	A1
306	2008-002317-40	A phase IIa, multi-center, randomized, double-blind, vehicle-controlled study to determine antipsoriatic efficacy and safety of topical CEP-701 (lestaurtinib) cream formulations in patients with psoriasis vulgaris	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-002317-40/DE/	A1
307	2008-002332-15	A randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the transthoracic Doppler echocardiography method as a non-invasive method for coronary function measurements	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002332-15	A1
308	2008-002686-30	Assessment of the effects of the specific endothelin-A antagonist ZD4054 on prostate cancer biomarkers in patients with castrate-resistant metastatic disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002686-30	A1
309	2008-002758-39	Effect of LY450139, a γ-Secretase Inhibitor, on the Progression of Alzheimer’s Disease as Compared with Placebo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002758-39	A1
310	2008-002843-18	A 2-year, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center, Phase II-III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral Ranirestat (40 and 80 mg) in Mild to Moderate Diabetic Sensorimo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002843-18	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
311	2008-002958-37	Differences in dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI measurements using Magnevist (Gd-DTPA) and Vasovist in patients with untreated squamous cell cervical carcinoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002958-37	A1
312	2008-003367-40	Pilot study of the effect of a substance P antagonist, aprepitant, on aldosterone and cortisol secretions in healthy volunteers	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003367-40	A1
313	2008-003915-11	Phase I/II Trial of Valproic Acid and Carnitine in Infants with Spinal Muscular Atrophy Type I (CARNI-VAL Type I)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003915-11	A1
314	2008-003924-52	A Phase 3 Efficacy and Safety Study of PTC124 as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Cystic Fibrosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003924-52	A1
315	2008-004429-41	A Double-Blind, Randomized Phase II Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Ovarian Epithelial Cancer or Primary Peritoneal Cancer Patients who have achieved a Complete Clinical Response after Standard Platinum/Taxane Containing Chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004429-41	A1
316	2008-005260-14	A double-blind placebo-controlled study of the safety, tolerability and efficacy of 12 months' treatment with ACI-91 in patients with mild to moderate Alzheimer's Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005260-14	A1
317	2008-005426-37	The effect of sevoflurane and isoflurane on vasopressor need	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005426-37	A1
318	2008-005542-23	A CCLG/Cancer Research UK Phase I Trial of AT9283 (a selective inhibitor of Aurora kinases) given for 72 hours every 21 days via intravenous infusion in children and adolescents with relapsed and r	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005542-23	A1
319	2008-006227-31	Inflammatory Topoproteome of Psoriasis under Etanercept Treatment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006227-31	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
320	2008-006257-40	A Phase I/II Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Adaptive Design Study of the Safety, Tolerability, Immunogenicity and Efficacy of ACI-24 in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006257-40	A1
321	2008-006906-41	A Modified Case Control Study To Identify Pharmacogenomic Factors Associated With Hepatocellular Injury Following Exposure To Lapaquistat Acetate	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006906-41	A1
322	2008-007444-34	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study to Evaluate the Durability of the Efficacy and Safety of Alogliptin Compared to Glipizide When Used in Combination with Metformin in Subjects with Type 2 Diabetes	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007444-34	A1
323	2008-007648-32	A Phase 2b Extension Study of PTC124 in Subjects with Nonsense Mutation Mediated Duchenne and Becker Muscular Dystrophy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007648-32	A1
324	2008-008009-23	Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado sobre la eficacia de la albúmina y manitol en el cebado del sistema de circulación extracorpórea en cirugía cardiaca para reducir el sangrado postoperative	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008009-23	A1
325	2008-008143-24	Inhalatorial sedation in patient with SAH versus conventional intravenus sedation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-008143-24/IT/	A8
326	2008-008314-40	Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of inhaled ciprofloxacin compared to placebo in subjects with cystic fibrosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008314-40	A1
327	2009-009894-88	Lapatinib versus Lapatinib with Capecitabine as Second-line Treatment in Her2-Overexpressing Metastatic Gastro-Esophageal Cancer: A randomized phase II trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009894-88	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
328	2009-010614-30	Randomised cross-over pilot study to determine the effects of isoflurane and propofol on pulmonary vascular resistance in children with pulmoanry hypertension	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010614-30	A1
329	2009-010922-21	A phase II a Multicenter, Randomized , Third -party Unblinded, Long- term Extension study to Determine Safety, Tolerability and Immunogenicity of ACC-001 with QS-21 Adjuvant in Subjects with Mild to Moderate Alzheimer's Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010922-21	A1
330	2009-011582-88	The differential effects of donepezil and placebo on EEG/ ERP measures and fMRI in mild cognitive impairment and elderly controls	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011582-88	A1
331	2009-012394-35	A 90-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with mild Alzheimer’s Disease (AD) to investigate the safety, tolerability and Abeta-specific antibody respon	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012394-35	A1
332	2009-013159-31	Preoperative volume replacement vs. usual care in diabetic patients having CABG surgery: a randomised controlled trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013159-31	A1
333	2009-013169-24	A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) in Nonambulatory Patients with Nonsense–Mutation-Mediated Duchenne/Becker Muscular Dystrophy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013169-24	A1
334	2009-013778-41	An Open-Label Study to Determine the Maximum Tolerated Dose and Evaluate the Efficacy and Safety of CEP-18770 in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Refractory to the Most Recent Therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013778-41	A1
335	2009-014286-20	A Multiple-Site, Phase 2, Safety and Efficacy Trial of a Recombinant Adeno-associated Virus Vector Expressing Alpha 1 Antitrypsin (rAAV1-CB-hAAT) in Patients with Alpha 1 Antitrypsin Deficiency	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014286-20	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
336	2009-014534-15	Effect Of Acute Administration Of N-Acetylcysteine On Blood Pressure Of Pulmonary Arterial In Primary Pulmonary Hypertension	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014534-15	A1
337	2009-015079-29	A Phase 3 Extension, Multicenter, Double-blind, Parallel-Group, Long-term Safety and Tolerability Trial of Bapineuzumab (AAB-001, ELN115727) in Subjects With Alzheimer Disease Who Are Apolipoprotein E ε4 Noncarriers and Participated in Study 3133K1-3000-WW	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015079-29	A1
338	2009-015080-13	A Phase 3 Extension, Multicenter, Long-term Safety and Tolerability Trial of Bapineuzumab (AAB-001, ELN115727) in Subjects With Alzheimer Disease Who Are Apolipoprotein E ε4 Carriers and Participated in Study 3133K1-3001-WW	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015080-13	A1
339	2009-015407-47	A randomized, open-label, multi-center phase II study to compare AUY922 with docetaxel or irinotecan in adult patients with advanced gastric cancer, who have progressed after one line of chemotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015407-47	A1
340	2009-015628-27	A phase Ib/II, multi-center, open-label study to evaluate the efficacy of AUY922 in combination with Trastuzumab in patients with locally advanced or metastatic HER2-positive breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015628-27	A1
341	2009-016043-19	Impact of a balanced infusion solution compound of 50% cristalloid and 50 % colloid versus a unbalanced infusion solution of 100% cristalloid within a goal-directed hemodynamic protocol on acid-base	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016043-19	A1
342	2009-016641-26	The influence of propofol and inhalational anesthetics on postoperative pain perception	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016641-26/DE/	A1
343	2009-016654-41	A Phase 2 Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense Mutation Methylmalonic Acidemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016654-41	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
344	2009-016715-38	The TEA Trial- Tolerance and Effect of Antipsychotics in children and adolescents with psychosis An investigator-initiated, phase IV, randomised double-blind multi-centre trial of the benefits and harms of aripiprazole versus quetiapine in children and adolescents with psychosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016715-38	A1
345	2009-016818-24	A Randomized, international, multi-center, open-label study to document optimal timing of initiation of dronedarone TreatmEnt after conversion with loading dose of aMIodarone in patients with perSi	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016818-24	A1
346	2009-016879-29	NGR015: Randomized double-blind phase III study of NGR-hTNF plus best investigator s choice (BIC) versus placebo plus BIC in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016879-29	A1
347	2009-016952-36	A Cancer Research UK Phase I trial of AT9283 (a selective inhibitor of aurora kinases) given over 72 hrs every 21 days via intravenous infusion in children and adolescents aged 6 months to 18 years	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016952-36	A1
348	2009-017716-32	A phase II, randomized, placebo controlled study to evaluate the efficacy of the combination of gemcitabine, erlotinib and metformin in patients with locally advanced and metastastatic pancreatic cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017716-32	A1
349	2009-017828-54	Cross-reactivity and tolerability of ertapenem in patients with IgE-mediated allergy to -lactams	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017828-54	A1
350	2009-017946-30	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) Plus AMG 386 or Placebo in Women With Recurrent Partially Platinum Sensitive or Resistant Epithelial Ovarian, Prim	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017946-30	A1
351	2009-018058-44	Proof-of-concept phase II study to evaluate the anti-tumoractivity of sorafenib along with pathological and	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018058-44	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		molecularchanges in tumor samples from patients with resectable hepatocellular carcinoma		
352	2010-018279-99	Skin Topoproteome under Adalimumab (Humira®) Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018279-99	A1
353	2010-018450-12	Optimising pain control after caesarean section - an evaluation if oxycodone can replace morphine and low potency opioids postoperatively	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018450-12	A1
354	2010-018517-29	Topoproteome-Analysis of Psoriasis under Fumarate-Treatment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018517-29	A1
355	2010-018714-73	A Principal, Open-Label, Single Center Study to Validate the Detection of Cerebral Cortical Amyloid with Flutemetamol (18F) Injection in Subjects Previously Biopsied	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018714-73	A1
356	2010-018963-40	A multi-centre, double-blind, individually randomised, placebo-controlled, parallel arm RCT with 12-week follow-up to establish the clinical and cost effectiveness of amisulpride augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia unresponsive to clozapine	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018963-40	A1
357	2010-019247-19	A Randomized, international, multi-center, open-label study to document pharmacokinetics and optimal timing of initiation of dronedarone TreatmEnt following long-term aMIodarone in patients with paroxysmal or perSistent Atrial Fibrillation whatever the reason for the change of treatment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019247-19	A1
358	2010-019344-39	Double-blind, triple cross-over, placebo-controlled study to assess the efficacy, mechanisms, and safety of treatment with bilastine 20 mg, 40 mg and 80 mg in cold contact urticaria (CCU) Compound	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019344-39	A1
359	2010-019361-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study To Evaluate The	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019361-28	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		Efficacy And Safety Of Brivaracetam In Subjects (≥16 To 80 Years Old) With Partial Onset Seizures		
360	2010-019585-90	A Randomized, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Protease Inhibitor Danoprevir Boosted with Low Dose Ritonavir (Danoprevir/r) and Copegus®, in Com	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019585-90	A1
361	2010-019689-10	A multi-center, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study to evaluate the efficacy and tolerability of KRP203 in patients with active subacute cutaneous lupus erythematosus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019689-10	A1
362	2010-019692-30	A Phase 3 Extension Study of Ataluren (PTC124) in Subjects with Nonsense-Mutation-Mediated Cystic Fibrosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019692-30	A1
363	2010-019706-16	A randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups, pilot study to assess the effects of two new nail lacquers, cyclosporine 5% and calcipotriol 0.005%, in the treatment of nail psoriasis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019706-16	A1
364	2010-019821-32	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Trial of Weekly Paclitaxel Plus AMG 386 or Placebo in Women With Recurrent Partially Platinum Sensitive or Resistant Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019821-32	A1
365	2010-019891-54	Effects of oral corticosteroids and DMSO on inflammatory signs and symptoms in Complex Regional Pain Syndrome type 1	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019891-54	A1
366	2010-019965-27	Fulvestrant with or without AZD6244, a mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) 1/2 inhibitor, in advanced stage breast cancer progressing after aromatase inhibitor: a randomized placebo-contr	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019965-27	A1
367	2010-020224-22	A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020224-22	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
368	2010-020315-36	A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Parallel-Group Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Ocrelizumab In Comparison To Interferon Beta-1a (Rebif®) In Patients With Relapsing Multiple Sclerosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020315-36	A1
369	2010-020973-18	"Effect of treatment with ossein-hydroxyapatite compound on the time of fracture-healing". A prospective, multicenter, double-blind, randomised, placebo controlled clinical trial.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-020973-18/PL/	A1
370	2010-020983-39	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020983-39	A1
371	2010-020989-20	Controlled, Randomized, Prospective, Double-Blind, Multicenter, Phase I/II, Dose-Escalation Study of the Safety, PK, and Clinical Activity of I5NP for Prophylaxis of Delayed Graft Function in Patie	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020989-20	A1
372	2010-021037-32	A Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase 3 Study of Irinotecan, Folinic Acid, and 5-Fluorouracil (FOLFIRI) Plus Ramucirumab or Placebo in Patients With Metastatic Colorectal Carcinoma Progress	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021037-32	A1
373	2010-021297-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One P	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021297-11	A1
374	2010-021786-78	Treatment of chronic lymphocytic leukemia with the use of an antiviral compound - a proof of principle study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021786-78	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
375	2010-022297-14	Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: The Occurence of Renal Events (BEACON)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022297-14	A1
376	2010-023048-34	Ensayo Clínico Fase IIa, Multicéntrico, Doble Ciego para Evaluar la Eficacia y Seguridad de dosis bajas de Diazoxida oral en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023048-34	A1
377	2010-023179-25	Effects of exenatide on appetite and ghrelin levels in patients with Prader-Willi Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023179-25	A1
378	2010-023412-13	A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023412-13	A1
379	2010-023901-36	Psoriasis-topoproteome under ustekinumab treatment (PIROUETTE-Study) - as an interventional observation study (phase IV) within approved label and indication and with minimal invasive taking of ski	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023901-36	A1
380	2010-023938-23	Effect of Mesalazine plus nifedipine suppositoires (Antrorect) in functional ano-rectal pain disorders: a pilot randomized double-blind placebo-controlled study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023938-23	A1
381	2010-024044-15	A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study for the Assessment of Myocardial Perfusion using Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Flurpiridaz F 18 Injection in Patients with Suspected or Know	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024044-15	A1
382	2010-024182-44	Pilot study: Leucocyte actIvation and endothelial function after oral fat loading combined with VITamin D	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024182-44	A1
383	2010-024273-38	Supplemental corticosteroids in cirrhotic hypotensive patients with suspicion of sepsis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024273-38	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
384	2011-000237-36	Predicting Response to Azithromycin Therapy in Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000237-36	A1
385	2011-000633-36	A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multinational, multicentre trial assessing the dose-response relationship of FE 999049 in controlled ovarian stimulation in women undergoi	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000633-36	A1
386	2011-000794-31	Neurodegenerative Changes in Alzheimer's Disease: Identifying potential effects of Victoza® on degenerative changes	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000794-31	A1
387	2011-000864-82	A randomized double blind cross-over study of the effects of low dose and high dose hydrocortisone replacement therapy on cognition, quality of life, metabolic profile and somatosensation in patien	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000864-82	A1
388	2011-002044-28	A Phase I/II, Multicenter, Open-label, Dose Escalation Study of HGT-1110 Administered Intrathecally in Children with Metachromatic Leukodystrophy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002044-28	A1
389	2011-002258-30	Neurophysiologic Study Aimed At Evaluating On Effect Of Sativex® On Spasticity In Progressive Multiple Sclerosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002258-30	A1
390	2011-002570-23	An open-label, single-arm, multi-center phase II study to evaluate the efficacy and safety of AUY922 in combination with trastuzumab standard therapy as second-line treatment in patients with HER2-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002570-23	A1
391	2011-002873-47	Phase Ii Clinical Trial Of Dovitinib (Tki-258) In First-Line Metastatic Or Locally Advanced Non-Resectable Adrenocortical Carcinoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002873-47	A1
392	2011-003576-36	A Phase II Randomized Open Label Study of MM-121 in combination with Paclitaxel versus Paclitaxel alone in patient with Platinum Resistant/Refractory Advanced Ovarian Cancers	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003576-36	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
393	2011-003998-28	Modifying Orphan Disease Evaluation (MODE) Study: A Multicenter, Open-Label Study of the Effects of CER-001 on Plaque Volume in Subjects with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003998-28	A1
394	2011-004106-16	A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled, group sequential multicenter study to assess efficacy, safety, and tolerability of the pediatric formulation of bosentan in children wit	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004106-16	A1
395	2011-004363-74	A Single Arm Open Label International Multi Center Study Of The Efficacy And Safety Of Sunitinib Malate (Su011248, Sutent®) In Patients With Progressive Advanced Metastatic Well Differentiated Unre	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004363-74	A1
396	2011-004903-20	Hydroxychloroquine as an anti-autophagy and chromatin modulating drug in combination with erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients: a single-center single arm open-label phase II trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004903-20	A1
397	2011-004959-39	A 24-month, phase IIIb, randomized, double-masked, multicenter study assessing the efficacy and safety of two treatment regimens of 0.5 mg ranibizumab intravitreal injections guided by functional and/or anatomical criteria, in patients with neovascular age-related macular degeneration (OCTAVE)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004959-39	A1
398	2011-005036-26	An Exploratory Phase IIa Study to Investigate the Biological Activity of Oral FX125L in Adult Patients with Chronic Inflammatory Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005036-26	A1
399	2011-005497-28	Pediatric Microdosing: elucidating age-related changes in oral absorption	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005497-28	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
400	2011-005535-68	A randomized, double-blind, placebo controlled study to assess efficacy, safety and tolerability of LCQ908 in subjects with Familial Chylomicronemia Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005535-68	A1
401	2011-006195-39	An open-label study to compare the prognostic value of (18F)Flutemetamol PET-imaging with longitudinal biomarker data in healthy volunteers and patients with mild cognitive impairment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006195-39	A1
402	2012-000447-27	Open Label Study for the Functional Characterization of Drug Metabolism and Transport in patients before routine visceral surgery	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000447-27	A1
403	2012-000675-16	A multicenter, two stage, phase II study, evaluating the efficacy of oral BEZ235 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in the treatment of patients with advanced pancreatic neuro	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000675-16	A1
404	2012-001005-25	A randomised, double-blind, double-dummy, placebo and active-controlled, three-way crossover study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of 28-day inhaled CHF 6001 DPI (1200microgrammes	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001005-25	A1
405	2012-001098-94	A randomized phase II double-blind trial of sunitinib versus placebo in combination with lanreotide in patients with progressive advanced/metastatic midgut carcinoid tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001098-94	A1
406	2012-001104-37	Pulsed glucocorticoid replacement therapy for patients with adrenocortical insufficiency secondary to Addison’s disease and congenital adrenal hyperplasia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001104-37/GB/	A1
407	2012-001599-12	The clinical value of amyloid imaging with [18F]-AV45 in a population of memory clinic patients	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001599-12	A1
408	2012-002029-31	A Cancer Research UK Phase I/II study to compare [124I]mIBG PET/CT to [123I]mIBG imaging in patients with metastatic neuroblastoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002029-31	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
409	2012-002378-30	Phase II Trial of CAP7.1 in adult patients with refractory malignancies Small cell lung carcinoma, Non-small cell lung carcinoma Biliary carcinoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002378-30	A1
410	2012-002566-12	A Two-Part Study to Assess the Safety and Tolerability, Pharmacokinetics, and Effects on Histology and Different Clinical Parameters of Givinostat in Ambulant Children with Duchenne Muscular Dystrophy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002566-12	A1
411	2012-002678-29	A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study for the Assessment of Myocardial Perfusion using Positron Emission Tomography (PET) Imaging of Flurpiridaz F 18 Injection in Patients with Suspected or Know	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002678-29	A1
412	2012-002933-12	A Phase II pilot study to explore treatment with Sodium Valproate in Adults with McArdle Disease (Glycogen Storage Disorder Type V, GSDV)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002933-12	A1
413	2012-003340-72	A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-5172 in Combination with Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003340-72	A1
414	2012-003650-88	A randomized, open-label, active-controlled, Phase II study of intravenous anetumab ravtansine (BAY 94-9343) or vinorelbine in patients with advanced or metastatic malignant pleural mesothelioma ov	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003650-88	A1
415	2012-003775-20	An Open-label Extension of Study HGT-MLD-070 Evaluating Long Term Safety and Efficacy of Intrathecal Administration of HGT-1110 in Patients with Metachromatic Leukodystrophy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003775-20	A1
416	2012-003974-18	A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Placebo-Controlled Study Followed by a 12-Week Extension Phase Without Placebo to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral VB-201 in Subjects with Mild to Moderate Ulcerative Colitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003974-18	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
417	2012-004183-21	A randomized, double blind, placebo controlled, cross over trial of Melatonin for the treatment of nocturia in adults with progressive multiple sclerosis, with an open label, single-arm extension s	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004183-21	A1
418	2012-004845-34	A Randomized, Double-Masked and Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sarilumab Administered Subcutaneously Every 2 Weeks in Patients with Non-Infectious, Intermediate, Po	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004845-34	A1
419	2012-005019-14	The short term effects of an AKT inhibitor (AZD5363) on biomarkers of the AKT pathway and anti-tumour activity in a breast cancer paired biopsy study (STAKT Trial)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005019-14	A1
420	2012-005138-12	Randomized phase II study of treatment with R-CHOP vs Bortezomib-R-CAP for young patients with poor IPI diffuse large B-cell lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005138-12	A1
421	2012-005698-30	Impact of Xenon-anaesthesia on the renal function after partial nephrectomy - PaNeX: Partial Nephrectomy under Xenon	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005698-30/DE/	A1
422	2013-000277-72	The MILO Study (MEK Inhibitor in Low-grade Serous Ovarian Cancer): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of MEK162 vs. Physician's Choice Chemotherapy in Patients with Recurrent or	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000277-72	A1
423	2013-000301-23	A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-3102 Compared With Glimepiride in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus For Whom Metformin is Ina	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000301-23	A1
424	2013-001258-82	A phase II pilot clinical study of experimental research to evaluate the functional rescue of CFTR protein through proteostasis regulators	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001258-82	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
425	2013-001484-23	Biomarker discovery randomized phase IIb trial with carboplatin-cyclophosphamide versus paclitaxel with or without atezolizumaB as first-line treatment in advanced triple negative Breast cancer	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001484-23	A1
426	2013-001517-32	A dose finding study to assess the safety and efficacy of K-877 in patients with statin-controlled LDL-C but abnormal lipid levels	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001517-32	A1
427	2013-001538-16	Effect of Calcipotriol plus Betamethasone Dipropionate Gel on the HPA Axis and Calcium Metabolism in Adolescent Subjects (Aged 12 to 16 Years, 11 months) with Scalp and Body Psoriasis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001538-16	A1
428	2013-001616-30	A controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational trial evaluating the immunogenicity of FE 999049 in repeated cycles of controlled ovarian stimulation in women undergoing a	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001616-30	A1
429	2013-001669-17	A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational trial comparing the efficacy and safety of FE 999049 with follitropin alfa (GONAL-F) in controlled ovarian stim	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001669-17	A1
430	2013-001876-39	An open-label phase IIb study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of Fotolon® as a photosensitising agent for the local treatment of airway-obstructing non small cell lung cancer (NSC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001876-39	A1
431	2013-001966-40	A double blind, randomized, placebo controlled, cross-over, Lybridos dose finding study to validate the predictive power of the diagnostic model for Lybrido and Lybridos efficacy and to identify and evaluate additional psychometric and biological markers which increase the predictive power of the diagnostic model, in women with hypoactive sexual desire disorder with or without sexual arousal disorder and/or female	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001966-40/NL/	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		orgasmic disorder or SSRI induced sexual dysfunction, in the domestic situation		
432	2013-002169-21	A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naive Subjects with Chronic Hepatitis C Ge	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002169-21	A1
433	2013-002431-15	A 12-month, phase IV, randomized, open label, multicenter study to compare efficacy of 0.5 mg ranibizumab PRN compared to 2 mg aflibercept bimonthly intravitreal injections on retinal thickness sta	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002431-15	A1
434	2013-002652-32	A randomised, placebo-controlled, double-blind, single dose, cross-over study to evaluate the efficacy and safety of orally inhaled tiotropium + olodaterol as both a fixed dose combination and a fr	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002652-32	A1
435	2013-002654-75	A 26-Week Extension Study of the Safety and Clinical Effects of EVP-6124 in Subjects with Alzheimer's Disease Currently or Previously Receiving an Acetylcholinesterase Inhibitor Medication	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002654-75	A1
436	2013-003234-32	Pathological changes in the myocardial microvasculature - a MR-based quantification	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003234-32/DE/	A1
437	2013-003321-28	An Open-Label, Multicenter, Multinational Extension Study Of The Long-Term Safety And Pharmacokinetics Of Repeated Biweekly Infusions Of Avalglucosidase Alfa (NeoGAA, GZ402666) In Patients With Pom	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003321-28	A1
438	2013-003714-40	Hydroxychloroquine in pediatric ILD START randomized controlled in parallel-group, then switch placebo to active drug, and STOP randomized controlled in parallel-group to evaluate the efficacy and	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003714-40	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
439	2013-004051-20	Not Controlled Study To Assess The Efficacy Of Tocilizumab In Patients With Moderate Or Severe Rheumatoid Arthritis Who Are Candidates To Be Treated With A Biological Therapy As Monotherapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004051-20	A1
440	2013-004422-29	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Sham-Procedure Controlled Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of ISIS 396443 Administered Intrathecally in Patients with Infantile-onset Spinal Mus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004422-29	A1
441	2013-004583-56	Golimumab: A Phase 4, UK Open Label, Single arm Study on its Utilization and Impact in Ulcerative Colitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004583-56	A1
442	2013-004646-42	A randomized, evaluator-blinded, comparative study to evaluate the efficacy and safety of different injection volumes of botulinum toxin type A, Azzalure®, in the glabellar lines	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004646-42	A1
443	2013-004705-59	Monocentric phase III clinical trial using citalopram (antidepressive compound fequently used in clinic) added to the standard of care (radio- combined with temozolomide chemotherapy and followed b	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004705-59	A1
444	2013-005164-26	An Open-Label Extension Study of DS-5565 for 52 Weeks in Pain Associated with Fibromyalgia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005164-26	A1
445	2013-005533-20	Volatile Anesthetics To Reduce Mortality In Cardiac Surgery. A Multicentre Randomized Controller Study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005533-20	A1
446	2013-005557-73	An international, multicentre, efficacy and safety study of I10E in initial and maintenance treatment of patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005557-73	A1
447	2013-005558-31	International, multicentre, efficacy and safety study of I10E in the maintenance treatment of patients with	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005558-31	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: Extension of PRISM study I1		
448	2014-000070-19	A Cancer Research UK Phase I Study of MOv18 IgE, a first in class chimeric IgE antibody against folate receptor-α, in patients with advanced solid tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000070-19	A1
449	2014-000129-19	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of antidepressant effects of the endogen compound neuropeptide y (NPY) in patients suffering from major depressive disorder	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000129-19	A1
450	2014-000350-11	An open label, randomized study to investigate the safety of weekly pentosan polysulfate injections in adult patients with Mucopolysaccharidosis Type I receiving enzyme replacement therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000350-11	A1
451	2014-000817-30	Comparing the effect of curcumin and genistein to treatment with Ivacaftor in CF patients with a class III mutation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000817-30	A1
452	2014-001411-39	Phase I/II gene transfer clinical trial of rAAV9.CMV.hNAGLU for Mucopolysaccharidosis (MPS) IIIB	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001411-39	A1
453	2014-001637-88	A phase 2a study to explore treatment with Sodium Valproate in adults with McArdle Disease (Glycogen Storage Disorder Type V, GSDV)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001637-88	A1
454	2014-002052-84	An Exploratory Phase IIa Study to Investigate the Biological Activity of Oral FX125L in Adult Patients with Mild to Moderate Asthma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002052-84	A1
455	2014-002053-19	An open-label multi-part first-in-human study of oral LMI070 in infants with Type 1 spinal muscular atrophy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002053-19	A1
456	2014-002098-12	An Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002098-12	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		of ISIS 396443 Delivered Intrathecally to Subjects With Genetically Diagnosed and Presymptom		
457	2014-002246-41	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study To Investigate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Ro6885247 Following 12 Weeks Of T	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002246-41	A1
458	2014-002392-28	Setmelanotide (RM-493) Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002392-28	A1
459	2014-002481-78	Randomized double blind placebo-controlled clinical safety, tolerability and pharmacokinetic/-dynamic study on the effects of escalating single intravenous doses of EA-230 on the innate immune resp	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002481-78	A1
460	2014-002601-38	A 24-Month, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Efficacy, Safety, Tolerability, Biomarker and Pharmacokinetics Study of AZD3293 in Early Alzheimer’s Disease (	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002601-38	A1
461	2014-003080-38	Glutamatergic medication in the treatment of Obsessive Compulsive Disorder (OCD) and Autism Spectrum Disorder (ASD)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003080-38	A1
462	2014-003501-15	A Phase 2 Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacodynamics Of Rta 408 In The Treatment Of Mitochondrial Myopathy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003501-15	A1
463	2014-003569-12	Interventional, randomised, double-blind, active-controlled, fixed-dose study of Lu AF35700 in patients with Treatment-resistant Schizophrenia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003569-12	A1
464	2014-003657-33	A phase 2, randomized, double-blind, sham-procedure controlled study to assess the safety and tolerability and explore the efficacy of ISIS 396443 (BIIB058) administered intrathecally in subjects w	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003657-33	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
465	2014-003811-13	Selecting cancer patients for treatment using Tumor Organoids, the SENSOR study	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003811-13/NL/	A1
466	2014-003924-34	A phase II trial to assess the activity and safety of Palbociclib in patients with well- and moderately-differentiated metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003924-34	A1
467	2014-004388-20	A Cancer Research UK randomised, double-blind, placebo-controlled Phase IIa trial of AMG 319 given orally as a neoadjuvant therapy in patients with human papillomavirus (HPV) positive and negative	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004388-20	A1
468	2014-004395-28	Phase II randomized study of maintenance regorafenib vs placebo in no progression patients after first-line platinum and fluoropyrimidines based chemotherapy in HER2 negative locally advanced/metas	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004395-28	A1
469	2014-004860-39	A phase I/II study evaluating safety and efficacy of autologous hematopoietic stem cells genetically modified with GLOBE lentiviral vector encoding for the human beta-globin gene for the treatment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004860-39	A1
470	2014-005062-30	Randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial to assess the phrenic nerve functional status after periphrenic lidocaine infiltration in lung resection surgery	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005062-30	A!
471	2014-005153-39	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of LX4211 as Adjunct Therapy in Adult Patients with Typ	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005153-39	A1
472	2014-005181-30	PALbociclib CoLlaborative Adjuvant Study: A randomized phase III trial of Palbociclib with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone for hormone receptor	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005181-30	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
473	2014-005440-17	Tolerability and analgesic efficacy of Loxapine in patients with refractory, chemotherapy-induced neuropathic pain	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005440-17	A1
474	2015-000963-15	MAcrophage Therapy for Liver Cirrhosis (MATCH)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000963-15	A1
475	2015-001503-31	Subject adherence and satisfaction for treatment of Onychomycosis with Loceryl® Nail Lacquer 5% versus Canesten® Fungal Nail Treatment Set	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001503-31	A1
476	2015-001529-18	RESTORE SR: A multi-center, Randomized, double-blind, placebo-controlled study to Evaluate the Safety and efficacy of a single oral dose of vanoxerine for The conversion Of subjects with REcent ons	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001529-18	A1
477	2015-001617-27	A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre proof-of-concept trial of IVA337 in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001617-27	A1
478	2015-001800-74	A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active control study to evaluate the safety and efficacy of IV pro-netupitant/palonosetron (260 mg/0.25 mg) combination for the prevention of chemo	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001800-74	A1
479	2015-001870-16	An Open-label Extension Study for Patients with Spinal Muscular Atrophy who Previously Participated in Investigational Studies of ISIS 396443	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001870-16	A1
480	2015-001967-38	A Phase I, 2-Part, Open-label, Multiple Oral Dose Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of up to 2 Formulations of SMT C1100 in Healthy Adult Male Subjects and a Selected Formulati	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001967-38	A1
481	2015-002378-19	International, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study assessing in parallel groups the efficacy and safety of 2 doses of PXT3003 in patients with Charcot-Marie-T	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002378-19	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
482	2015-002379-81	International, multi-center, double blind 9-month FOLLOW-UP extension study assessing the long term safety and tolerability of PXT3003 in patients with Charcot-Marie-Tooth Disease type 1A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002379-81	A1
483	2015-002762-23	A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002762-23	A1
484	2015-003031-35	A Single Centre Study Investigating the Safety and Efficacy of an Immune Modulation Regimen in Mitigating the Alloimmune Response to Intravenous Laronidase in Infants With Severe Mucopolysaccharido	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003031-35	A1
485	2015-003078-33	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of QPI-1002 for Prevention of Delayed Graft Function in Recipients of a Donation After Brain Death	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003078-33	A1
486	2015-003113-15	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of QPI-1002 for the Prevention of Acute Kidney Injury in Subjects at High Risk for AKI following Ca	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003113-15	A1
487	2015-003142-51	A Phase 1 Study of DCR-PH1 in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003142-51	A1
488	2015-003418-25	An Open-label, Multi-centre, Phase I/II Dose Escalation Trial of an Adeno-Associated Virus Vector (AAV2/5-OPTIRPE65) for Gene Therapy of Adults and Children with Retinal Dystrophy associated with D	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003418-25	A1
489	2015-003424-31	Treatment of Conditions Expected to Benefit from JAK 1/2 Inhibition: CANDLE, CANDLE-Related Conditions, SAVI, and Severe Juvenile Dermatomyositis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003424-31	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
490	2015-003522-13	A 6 Month Phase 2, Multi-Center, Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Treatment With Canakinumab in Pediatric Patients With Colchicine Intolerant or Colchicine Resist	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003522-13	A1
491	2015-003614-24	A phase I dose finding study of oral LTT462 in adult patients with advanced solid tumors harboring MAPK pathway alterations	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003614-24	A1
492	2015-003904-21	Phase I/II gene transfer clinical trial of scAAV9.U1a.hSGSH for Mucopolysaccharidosis (MPS) IIIA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003904-21	A1
493	2015-004116-38	RItuximab versus FUmarate in Newly Diagnosed Multiple Sclerosis – RIFUND-MS A randomized phase 3 study comparing Rituximab with Dimethyl Fumarate in early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Ob	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004116-38	A1
494	2015-004430-96	Short-term Testosterone replacement in testicular cancer survivors to treat overweight and improve cardiometabolic risk	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004430-96	A1
495	2015-005600-28	Randomized double blind placebo-controlled phase II study on the effects of EA-230 on the innate immune response following on-pump cardiac surgery	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005600-28	A1
496	2016-000196-24	A STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF BARDOXOLONE METHYL IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASE-ASSOCIATED PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000196-24	A1
497	2016-000207-90	A Multisite Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Pitolisant (BF2.649) For Alcohol Use Disorder Treatment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000207-90	A1
498	2016-000210-29	A Phase Ib/II, open label, multicenter study of MCS110 in combination with PDR001 in patients with advanced malignancies	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000210-29	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
499	2016-000302-12	GENETIC-AF – A Genotype-Directed Comparative Effectiveness Trial of Bucindolol and Toprol-XL for Prevention of Symptomatic Atrial Fibrillation/Atrial Flutter in Patients with Heart Failure	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000302-12	A1
500	2016-000642-62	M14-675, A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Induction Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Subjects with Moderately to Severely Active Ulc	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000642-62	A1
501	2016-000767-17	A randomized phase II trial of captem or folfiri as SEcond-line therapy in NEuroendocrine CArcinomas and exploratory analysis of predictive role of PET imaging and biological markers (SENECA study)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000767-17	A1
502	2016-000778-40	A Two Part Seamless, Open-Label, Multicenter Study To Investigate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Efficacy Of Ro7034067 In Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000778-40	A1
503	2016-001359-36	A Phase I /II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-KIR (Lirilumab) Administered in Combination with Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refracto	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36	A1
504	2016-001407-23	A Phase II Clinical Trial to analyse Olaparib Response in patients with BRCA1 and/or 2 Promoter Methylation Diagnosed of Advanced Breast Cancer (COMETA-Breast study)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001407-23	A1
505	2016-001684-36	A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Ged-0507-34-Levo (Ged0507) For Treatment Of Subjects With Active Ulcerative Colitis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001684-36	A1
506	2016-002093-12	A Phase II multicenter study comparing the efficacy of the oral angionenesis inhibitor nintedanib with the	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002093-12	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		intravenous cytotoxis compound ifosfamide for treatment of patients with advanced metastat		
507	2016-002181-32	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Dose Selection, and Preliminary Efficacy of Weekly RG 012 Injections in Pat	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002181-32	A1
508	2016-002320-83	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesi	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002320-83	A1
509	2016-002663-33	Preventing Oxidative stress induced Ischemic Injury and Systemic Inflammation complications during and after invasive Cardiac surgery with Alkaline Phosphatase (APPIRED III)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002663-33	A1
510	2016-002826-35	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sotagliflozin Added to a Sulfonylurea alone or in combination with Metformin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002826-35	A1
511	2016-002988-33	An open label Phase II trial to evaluate the safety of IFX-1 in patients with moderate to severe Hidradenitis suppurativa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002988-33	A1
512	2016-003031-38	Phase II randomized study of maintenance Regorafenib vs Placebo in no progression patients after first-line platinum and fluoropyrimidines based chemotherapy in HER2 negative locally advanced/metas	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003031-38	A1
513	2016-003307-62	A Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Study of Safety and Efficacy, Following Repeat-Dose Administration of Evinacumab (anti-ANGPTL3) in	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003307-62	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		Patients with Severe Hypertriglyceridemia (sHTG) at Risk		
514	2016-003498-16	A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003498-16	A1
515	2016-003587-39	COMBAT-MS (COMparison Between All immunoTherapies for Multiple Sclerosis) A prospective long-term cohort study of safety, efficacy and patient's satisfaction of MS disease modulatory treatments in	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003587-39	A1
516	2016-003705-34	PIGMENT – PDE6A gene therapy for retinitis pigmentosa	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003705-34	A1
517	2016-003839-38	A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel group, double blind, dose-finding Phase II trial to study the efficacy, safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of the oral partial adenosine A1 receptor agonist neladenoson bialanate over 20 weeks in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003839-38	A1
518	2016-003843-12	A Single-dose dose escalation trial in a randomised, single-blind, placebo-controlled group-comparison design to investigate the safety and tolerability of XEN-D0501 in 24 patients with diabetes me	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003843-12	A1
519	2016-003876-29	CHELATE STUDY: Trientine tetrahydrochloride (TETA 4HCl) for the treatment of Wilson's disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003876-29	A1
520	2016-004062-26	A multicenter, randomized, placebo-controlled, parallel group, double blind, dose-finding Phase II trial to study the efficacy, safety, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of the oral partial adenosine A1 receptor agonist neladenoson bialanate over 20 weeks in patients with chronic heart failure and preserved ejection fraction	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004062-26	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
521	2016-004269-14	A Randomized Placebo controlled Phase I/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Alpha1H in adult patients with non-muscle invasive bladder cancer awaiting transurethral surgery	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004269-14	A1
522	2016-004365-16	An extended Access Program to Assess Long-Term Safety of Bardoxolone Methyl in Patients with Pulmonary Hypertension	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004365-16	A1
523	2016-004395-22	A Phase 2/3 Trial of the Efficacy and Safety of Bardoxolone Methyl in Patients with Alport Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004395-22	A1
524	2016-004633-24	A Cancer Research UK Phase I/IIa trial of BT1718 (a Bicycle drug conjugate) given intravenously in patients with advanced solid tumours	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004633-24	A1
525	2016-004793-17	A Dose-Ranging Study of the Efficacy and Safety of Bardoxolone Methyl in Patients with Pulmonary Hypertension	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004793-17	A1
526	2017-000086-74	A pilot study of personalized biomarker-based treatment strategy or immunotherapy in patients with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck "UPSTREAM"	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000086-74	A1
527	2017-000322-35	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Luspatercept (ACE-536) in Subjects With Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis and Anemia With and With	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000322-35	A1
528	2017-000387-14	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with rare genetic disorders of obesity	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000387-14	A1
529	2017-000720-98	A Modular, Multi-Arm, Phase 1/2a, Adaptive Design Study To Evaluate The Safety And Tolerability Of RXC004, Alone And In Combination With Anti-Cancer Treatments, In Patients With Advanced Malignancies	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000720-98/GB/	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
530	2017-000813-22	An Open-Label, Single Arm, Multiple Dose, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety and Tolerability of QR-110 in Subjects with Leber's Congenital Amaurosis (LCA) due to c.2991+1655A>G Mutation	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000813-22	A1
531	2017-001290-17	An open-label single-arm Phase IIb study of F901318 as treatment of invasive fungal infections due to Lomentospora prolificans, Scedosporium spp., Aspergillus spp., and other resistant fungi in pat	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001290-17	A1
532	2017-001307-68	¿THE NOVEL 68Ga-PSMA THERANOSTIC PET/CT COMPOUND FOR FUNCTIONAL IMAGING OF GLIOMA¿ "IMPIEGO DELL¿INNOVATIVO TRACCIANTE TERANOSTICO 68Ga-PSMA PER L¿IMAGING FUNZIONALE PET/TC DEL GLIOMA "	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001307-68	A1
533	2017-001338-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epacadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001338-24	A1
534	2017-001980-19	A Phase 1b-2 Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Erdafitinib plus JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with Metastatic or Surgically	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001980-19	A1
535	2017-002005-36	An Open Label, 1-Year Trial, including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002005-36	A1
536	2017-002432-17	ENVISION: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study with an Open-	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002432-17	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Givosiran in Patients with Acute Hepatic Porph		
537	2017-002471-25	An Open-Label Extension Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Of Ro7234292 (Isis 443139) In Huntington's Disease Patients Who Participated In Prior Inves	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2017-002471-25	A1
538	2017-003029-14	A phase 3b, multicenter, prospective, randomized, double blind, placebocontrolled study to reduce incidence of pre-dialysis hyperkalemia with Sodium Zirconium Cyclosilicate (DIALIZE)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003029-14	A1
539	2017-003144-21	Cost-effectiveness of perioperative vaginally administered oestrogen in postmenopausal women undergoing prolapse surgery	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003144-21	A1
540	2017-003170-13	An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of evinacumab in patients with homozygous familial hypercholesterolemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003170-13	A1
541	2017-003351-38	A Phase 1/2 Study of the Safety and Efficacy of a Single Dose of Autologous CRISPR-Cas9 Modified CD34+ Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cells (hHSPCs) in Subjects with Transfusion-Dependent	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003351-38	A1
542	2017-003773-34	A prospective Phase 3, double-blind, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of sulopenem followed by sulopenem etzadroxil with probenecid versus ertapenem followed by ciprofloxaci	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003773-34	A1
543	2017-004087-35	A Global Study of a Single, One-Time Dose of AVXS-101 Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Pre-symptomatic Spinal Muscular Atrophy with Multiple Copies of SMN2	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004087-35	A1
544	2017-004323-72	Multicenter, Open-label, Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Niraparib plus	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004323-72	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		Aromatase Inhibitors for Hormone Receptor (HR)-positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor		
545	2017-004923-63	A phase 2, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of C21 in patients with Id	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004923-63	A1
546	2017-004932-12	A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis who are C	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004932-12	A1
547	2018-000245-39	A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti−PD1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non−Small Cell Lung Cancer Who H	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000245-39	A1
548	2018-000392-33	A Safety Run-in and phase II, open-label, multicentre, study investigating safety, tolerability and effectiveness of Venetoclax add in combination at Fludarabine, Cytarabine and Idarubicine in ind	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000392-33	A1
549	2018-000504-42	A Phase I/II Open Label, Single-dose, Gene Transfer Study of scAAV9.U1a.hSGSH (ABO-102) in Patients with Middle and Advanced Phases of MPS IIIA Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000504-42	A1
550	2018-000614-37	Kort-SGS: Does a series of intralesional steroid injections after endoscopic treatments for subglottic stenosis prolong interval between between surgical interbentions? A prospective single blinded	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000614-37	A1
551	2018-000757-49	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of QPI-1002 for the Prevention of Major Adverse Kidney Events (MAKE) in Subjects at High Risk for A	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000757-49	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
552	2018-000919-24	A randomised placebo-controlled trial of anti-ST2 in COPD (COPD-ST2OP)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000919-24	A1
553	2018-000966-12	A Phase 2 Open Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Dose Levels of Subcutaneously Administered ELX-02 in Patients with Cystic Fibrosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000966-12	A1
554	2018-001023-38	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (Rrmm) (	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38	A1
555	2018-001324-19	Demonstration of therapeutic equivalence/non-inferiority as well as early onset of action of the novel water-soluble budesonide nasal spray (Budesolv) compared with marketed Rhinocort® aqua 64 in p	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001324-19	A1
556	2018-001344-57	Pentaglobin as early adjuvant treatment for febrile neutropenia in acute leukemia or allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients colonized by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae or P	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001344-57	A1
557	2018-001884-21	A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the antidepressant efficacy of a novel CNS-penetrant P2X7 receptor antagonist, JNJ-54175446, in people with major depressive disorder, an inc	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001884-21	A1
558	2018-002087-12	An Open-Label Study Of Risdiplam In Infants With Genetically Diagnosed And Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002087-12	A1
559	2018-002247-28	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002247-28	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
560	2018-002433-38	A First-in-Human Study to Evaluate the Safety and Tolerability of QR-421a in Subjects with Retinitis Pigmentosa (RP) due to Mutations in Exon 13 of the USH2A Gene	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002433-38	A1
561	2018-002618-11	Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002618-11	A1
562	2018-002911-80	Open-label study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of LOmitapide for the treatment of patients with Familial CHylomicroNEmia Syndrome	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002911-80	A1
563	2018-003083-30	The effect of hydroxychloroquine sulphate on hedonic food intake, appetite-related sensations and gastrointestinal hormone release in healthy female subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003083-30	A1
564	2018-003163-67	An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of AEB1102 in Patients with Arginase I Deficiency	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003163-67	A1
565	2018-003253-24	An Extended Access Program to Assess Long Term Safety of Bardoxolone Methyl in Patients with Chronic Kidney Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003253-24	A1
566	2018-003350-25	An open label, 3-arm, Randomised phase II study to Compare the Safety and Efficacy of Ponatinib in combination with either Chemotherapy or Blinatumomab with Imatinib plus Chemotherapy as front-line	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003350-25	A1
567	2018-003411-21	A Phase 3, multicenter, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of fedratinib compared to best available therapy in subjects with DIPSS - intermediate or high-risk primary	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003411-21	A1
568	2018-003501-25	A Double-Masked, Randomized, Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability and Systemic Exposure of QR-110 in	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003501-25	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		Subjects with Leber's Congenital Amaurosis (LCA) due t		
569	2018-003697-27	Effect of inhalatory sedation on cerebral perfusion in subarchnoid hemorrhage	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003697-27	A5
570	2018-004058-11	A Phase 3 trial of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström syndrome (AS) Patients with Moderate to Severe Obesity	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004058-11	A1
571	2018-004191-35	Evaluation of the safety and efficacy of administration of Empagliflozin in a new treatment for neutropenia in patients with Glycogen Storage Disease type 1b (GSD1b) and G6PC3 deficiency	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004191-35	A1
572	2018-004651-20	A Phase 3 Trial of the Efficacy and Safety of Bardoxolone Methyl in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004651-20	A1
573	2018-004670-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of AG10 in Subjects with Symptomatic Transthyretin Amyloid Polyneuropathy (ATTRibute-PN Trial)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004670-10	A1
574	2019-000171-16	Comparison between Propofol and Inhalational Anaesthetic Agents on Cardiovascular Outcomes following Cardiac Surgery - a Randomised Controlled Feasibility Trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000171-16	A1
575	2019-001381-14	A Phase 2, Randomized, Open-label, 2-Arm Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001381-14	A1
576	2019-001756-19	Multi-Center, Double-Blind, Controlled, Parallel And Randomized Study To Compare The Effectiveness Of 0.1 mg / kg / Min Of Levosimendan Versus Placebo In The Postoperative Of Cardiac Programmed Sur	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001756-19	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
577	2019-002302-46	Phase II clinical trial of intramuscular infusion of autologous bone marrow stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002302-46	A1
578	2019-002324-32	A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to assess efficacy, safety, and tolerability of oral tropifexor (LJN452) & licogliflozin (LIK066) combination therapy, compared to each	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002324-32	A1
579	2019-002663-10	Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants With Spinal Muscular Atrophy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002663-10	A1
580	2019-002738-36	A Double-Masked, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy of Oral AKST4290 with Loading Doses of Aflibercept in Patients with Newly Diagnosed Neovascular Age-Related Macular	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002738-36	A1
581	2019-002805-23	A Phase II, multi-centre study, to evaluate the efficacy and safety of osimertinib treatment for patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) with Brain or Leptomeningeal metasta	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002805-23	A1
582	2019-003025-22	PlasmaLyte Usage and assessment of kidney Transplant Outcomes in children: the PLUTO trial	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003025-22	A1
583	2019-003654-83	A Trial To Compare The Injection Site Pain Experience Of 0.25 mg Semaglutide B And Semaglutide D Administered SC	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003654-83	A1
584	2019-003777-26	Roll Over StudY for Patients Who Have Completed a Previous Oncology Study with Olaparib and Are Judged by the Investigator to Clinically Benefit From Continued Treatment	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003777-26	A1
585	2019-003898-26	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study To Assess The Mass Balance, Route Of Elimination, And Metabolic Profile Of [14c] Labeled Mgcd516 Malate Salt In Healthy Male Subjects	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003898-26	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
586	2019-004394-10	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Lademirsen (SAR339375) for Subcutaneous Injection Administe	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004394-10	A1
587	2019-004981-16	Open-Label, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of EDIT-101 in Adult and Pediatric Participants with Leber Congenital Amaurosis Type 10 (LCA10), with Cen	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004981-16	A1
588	2020-000123-39	Phase II clinical trial, randomized, double blind, masked, controlled with physiological serum about the efficacy of intravenous administration of vitamin C during the anhepatic phase of liver tran	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000123-39	A1
589	2020-000535-45	An open-label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Sepofarsen in Pediatric Subjects of Age 3 to <8 Years with Leber Congenital Amaurosis Type 10 (LCA10) due to	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000535-45	A1
590	2020-000578-31	A Randomised Active-controlled Study to Compare Efficacy and Safety of Inhaled Isoflurane Delivered by the AnaConDa-S (Anaesthetic Conserving Device) to Intravenous Midazolam for Sedation in Mechan	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000578-31	A1
591	2020-000579-19	A Multi-arm, Adaptive, Group-sequential trial NETwork to evaluate drug efficacy in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000579-19	A1
592	2020-000971-18	An exploratory, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of AP1189 daily doses versus placebo administered	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000971-18	A1
593	2020-001109-22	A Phase 1/2 Open-Label, Multicenter, Dose Ranging and Confirmatory Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of a Single Dose of	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001109-22	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		PBGM01 Delivered into the Cisterna Magna of Pediatric Su		
594	2020-001671-32	A multi-center, open-label, randomized parallel controlled evaluation on the efficacy and safety of BDB-001 injection in the treatment of progressive severe COVID-19 in phase II	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001671-32	A1
595	2020-001841-38	Colchicine for the Treatment of Hyperinflammation associated with Pneumonia due to COVID-19	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001841-38	A1
596	2020-001929-31	Controlled, randomized, non-blind trial on the usefulness of pioglitazone treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001929-31	A1
597	2020-002110-41	SPIKE-1 TRIAL: A Randomised Phase II/III trial in a community setting, assessing use of camostat in reducing the clinical progression of COVID-19 by blocking SARS-CoV-2 Spike protein-initiated membrane fusion.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002110-41/GB/	A1
598	2020-002470-27	A PHASE 3, MULTICENTER, OPEN-LABEL 52-WEEK EXTENSION STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF ORAL ATOGEPANT FOR THE PREVENTION OF MIGRAINE IN PARTICIPANTS WITH CHRONIC OR EPISODI	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002470-27	A1
599	2020-002997-28	An Open-Label Study of Volanesorsen (ISIS 304801) Administered Subcutaneously to Pediatric Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002997-28	A1
600	2020-003132-24	A Multi-arm, Phase II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Preliminary Efficacy of RXC004 in Monotherapy and in Combination with Nivolumab, in Patients with Ring Finger Protein 43 (RNF43) o	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003132-24	A1
601	2020-003492-18	A Phase 4 Study of Nusinersen (BIIB058) Among Patients With Spinal Muscular Atrophy Who Received Onasemnogene Abeparvovec	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003492-18	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
602	2020-004264-26	A Phase 2 Study of VS-6766 (Dual RAF/MEK Inhibitor) Alone and In Combination with Defactinib (FAK Inhibitor) in Recurrent Low-Grade Serous Ovarian Cancer (LGSOC) (RAMP 201)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004264-26	A1
603	2020-005187-63	A Randomized Phase 2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of FM101 in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) or Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005187-63	A1
604	2020-005445-16	Fasting before live kidney donation, effect on donor wellbeing and postoperative recovery	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005445-16	A1
605	2021-000348-22	A Phase 2, Open-label, Dose Escalation and Dose Expansion Study of KER-047 for the Treatment of IRIDA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000348-22	A1
606	2021-004167-27	A Phase 3 Multi-Center, One-Year, Open-Label study of Setmelanotide in Pediatric Patients Aged 2 to <6 years of age with Rare Genetic Causes of Obesity	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004167-27	A1
WHO-ICTRP (Studien, die nicht bereits bei clinicaltrials.gov oder EU-CTR gefunden wurden)				
607	ACTRN12610000013066	The Effect of Changing from Isoflurane to Desflurane during the Latter Part of Anaesthesia on the Recovery Profile	https://anzctr.org.au/ACTRN12610000013066.aspx	A1
608	ACTRN12610000063011	A Comparison of Liver Function After Hepatectomy in Cirrhotic Patients Between Isoflurane Inhaled and Propofol Intravenous in Anesthesia with Epidural Block	https://anzctr.org.au/ACTRN12610000063011.aspx	A1
609	ACTRN12610000668000	Is one year mortality and morbidity influenced by anaesthesia after major surgery? A Pilot Study	https://anzctr.org.au/ACTRN12610000668000.aspx	A1
610	ACTRN12611000050954	Comparison of hemodynamic parameters of isoflurane and sevoflurane during lowflow controlled anesthesia	https://anzctr.org.au/ACTRN12611000050954.aspx	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
611	ACTRN12611000191998	comparing low flow anesthesia between endotracheal tube and laryngeal mask airway during controlled ventilation	https://anzctr.org.au/ACTRN12611000191998.aspx	A1
612	ACTRN12615000675527	Prospective study investigating relation between preoperative quality of sleep with anesthetic requirements	https://anzctr.org.au/ACTRN12615000675527.aspx	A1
613	ACTRN12616000556448	Protective effect of insulin against inhalation anesthesia induced apoptosis in laporoscopic cholecystectomy patients	https://anzctr.org.au/ACTRN12616000556448.aspx	A1
614	ACTRN12616001395426	The changes in serum potassium and blood sugar levels during heart surgery	https://anzctr.org.au/ACTRN12616001395426.aspx	A1
615	ACTRN12617001023347	The Effects Of Desflurane And Sevoflurane On Nesfatin1 Levels In Laparoscopic Cholecystectomy	http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617001023347.aspx	A1
616	ACTRN12617001065381	Volatile Anaesthesia and Perioperative Outcomes Related to Cancer (VAPOR-C): A Feasibility Study	https://anzctr.org.au/ACTRN12617001065381.aspx	A1
617	ChiCTR1900025947	Evaluation of single-center, double-blind, randomized, single-dose, two-cycle, two-sequence, cross-comparison pharmacokinetic tests of isoflurane injection (new prescription) and isoflurane injection (old prescription) in healthy adult volunteers	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=43280	A1
618	ChiCTR2000030774	To Observe the Effect of Isoflurane on the Cognitive Function of the Patient in the Acute Stage of Ischemic Stroke	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49593	A1
619	ChiCTR2000038185	A randomized, double-blind, parallel, positive-controlled, multi-center phase III clinical trial of isoflurane injection—compared with propofol medium/long-chain fat emulsion injection for general anesthesia induction in subjects undergoing elective surgery Effectiveness and safety evaluation	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=61352	A1
620	ChiCTR-IIR-16007924	A Phase IIb Clinical Study of Isoflurane Injection	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=13393	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
621	ChiCTR-IIR-17012142	A Phase IIc Clinical Study of Isoflurane Injection	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=20722	A1
622	ChiCTR-IOR-15005784	Intraveous Infusion Dexmedetomidine combined inhalation isoflurane potentiate hypoxia pulmonary vasoconstriction during one-lung ventilation via inhibiting oxidative stress	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=10111	A1
623	ChiCTR-OCS-13004773	Phase IIa Trial of Isoflurane injection	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=4800	A1
624	ChiCTR-ONRC-12002547	Phase I Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Emulsified Isoflurane in Healthy Volunteers	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=7004	A1
625	ChiCTR-OOC-14005658	The relationship among temperature, inhaled anesthetic concentration and the depth of anesthesia under cardiopulmonary bypass	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=10039	A1
626	ChiCTR-TNRC-09000479	Effect of isoflurane preconditioning on myocardial gene expression and proteomics in patients undergoing cardial valve replacement	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=9055	A1
627	ChiCTR-TRC-08000187	The effect of anesthetic on postoperative cognitive dysfunction and relative protein in CSF in elder	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=9338	A1
628	ChiCTR-TRC-11001507	To determine the minimal alveolar concentration of hepatic injury patients	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=8032	A1
629	ChiCTR-TRC-11001644	The effect of lipid emulsion injection on the recovery from isoflurane anesthesia	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=7901	A1
630	ChiCTR-TRC-11001779	The effect of lipid emulsion injection on the recovery from short-time isoflurane anesthesia	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=7767	A1
631	ChiCTR-TRC-12002022	Comparison of intraoperative penile erection during general anesthesia with propofol, sevoflurane and isoflurane for endourology	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=7526	A1
632	ChiCTR-TRC-12002144	The effect of intravenous lipid emulsion on the recovery after volatile anesthesia	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=7405	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
633	ChiCTR-TRC-13004005	The effects of remifentanil on MAC-BAR and catecholamine-BAR of inhaled anesthetics in patients undergoing laparoscopic surgery	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=5562	A1
634	CTRI/2010/091/000039	Mean time to low flow anesthesia- Comparison of 3 techniques of starting low flow anesthesia- Baums clinical criteria and ratio of expired gases to ratio of inspired gases of 0.8 to State Entropy	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1262	A1
635	CTRI/2010/091/000040	study to determine requirement of anesthesia in diabetic patients compared to healthy patients	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1263	A1
636	CTRI/2010/091/000318	Does monitoring depth of anesthesia with entropy (EEG derived parameter) decrease isoflurane concentration and recovery time from anesthesia in children undergoing day care surgery?	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1523	A1
637	CTRI/2010/091/000616	A clinical trial to compare the effects of two anaesthetic drugs- desflurane and isoflurane in patients undergoing elective neurosurgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1780	A1
638	CTRI/2011/11/002100	Effect of two anesthetic agents on brain protection	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3566	A1
639	CTRI/2012/09/002952	Rocuronium evaluation for Maintenance and reversal in normal healthy patients and patients with mild systemic disease undergoing surgery lasting for one hour	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5121	A1
640	CTRI/2013/04/003570	Comparatative study on the effectivness of Granisetron(antiemetic) and Metoclopramide(antiemetic) for reducing Propofol(intravenous inducing agent) injection pain	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5952	A1
641	CTRI/2014/09/005020	Effect Of Depth Of Anaesthesia Monitors On Consumption Of Anaesthetic Gases	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5972	A1
642	CTRI/2014/10/005124	A study to compare non invasive bedside tool for detection of raised pressure inside the head	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=9862	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
643	CTRI/2015/10/006245	A clinical trial to evaluate the outcomes in terms of neurocognitive functions with the use of two most commonly used anaesthetic agents Isoflurane and Desflurane	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=12917	A1
644	CTRI/2016/04/006830	Isoflurane in shoulder arthroscopic surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=13882	A1
645	CTRI/2016/04/006880	Reduction of venous cannulation pain by use of volatile anesthetic agents	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=12478	A1
646	CTRI/2016/07/007110	A comparative study of two pain relief techniques - An injection at the back with morphine(drug for pain relief) versus an abdominal wall injection for donor nephrectomy(donor kidney removal) surgeries	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=11996	A1
647	CTRI/2017/02/007806	Study to find out cost effectiveness of different anaesthetic agents for day care surgeries	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=15913	A1
648	CTRI/2017/02/007882	Comparison of two approaches of anaesthesia for head and neck cancer surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=17187	A1
649	CTRI/2017/10/010090	Incidence of Post Operative Cognitive Decline in elderly patients undergoing open surgery under general anaesthesia using Isoflurane or Desflurane: A Prospective Observational Pilot study	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=18807	A1
650	CTRI/2017/10/010256	Effect of high spinal anaesthesia on postoperative arrhythmias in patients undergoing cardiac surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20777	A1
651	CTRI/2018/01/011129	A study comparing anaesthesia requirement between two groups of patients receiving different combination of painkillers	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21973	A1
652	CTRI/2018/02/012012	Decreasing blood loss and providing better surgical field in middle ear and FESS surgeries	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22934	A1
653	CTRI/2018/02/012032	comparing oral melatonin with oral clonidine as a drug given before anaesthesia, on anaesthetic usage	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23210	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		and post operative pain in patients undergoing general anaesthesia		
654	CTRI/2018/02/012181	Comparison of cost benefits and environmental effects of various agents called Isoflurane,Desflurane and Nitrous oxide which are used for making the patient unconscious during surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22102	A1
655	CTRI/2018/03/012525	Medicines used during anesthesia for operation, isoflurane and desflurane will be compared for their effect on liver function in patients who undergo liver operation to donate part of their liver	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20543	A1
656	CTRI/2018/03/012610	Comparison Of Two Anaesthetic Techniques Children Undergoing Ear Surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=9073	A1
657	CTRI/2018/03/012704	Comparision of potency of muscle relaxant â??vecuroniumâ?? during isoflurane anesthesia and nitrous oxide anesthesia	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21742	A1
658	CTRI/2018/03/012789	Study Of The Time Period Required To Achieve Effect On The Brain For Three Anaesthetic Vapours, Desflurane, Sevoflurane And Isoflurane In Children	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23998	A1
659	CTRI/2018/04/012919	Comparison of effect on muscle paralysis and recovery of rocuronium between anaesthesia with isoflurane or propofol in spine surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23956	A1
660	CTRI/2018/04/013047	Breast Cancer Surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19312	A1
661	CTRI/2018/04/013136	Comparative Study of Pain after Spine Surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=24365	A1
662	CTRI/2018/04/013335	Comparision between two different anaesthesia techniques - one opioid based and another opioid free in patients undergoing open abdominal surgery for gynaecological (female genital tract) cancer	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21391	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
663	CTRI/2018/04/013528	To compare two pain killer drugs delivered regionally before surgery around lower back on the anaesthetic agent usage and pain relief in patients undergoing spine surgeries under General Anaesthesia	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25700	A1
664	CTRI/2018/05/013568	Effect Of Giving Local Anaesthetia Around Drain Site (On Post Operative Pain Relief) For Patients Undergoing Renal Stone Surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=24000	A1
665	CTRI/2018/05/013570	Conparing early removal of i-gel (removal of igel when patient is still in deep planes of anaesthesia) and late removal of i-gel (removal of igel when patient is completely awake) after surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=24711	A1
666	CTRI/2018/05/013800	Comparison of analgesic efficacy of two different modalities of analgesia in patients undergoing knee arthroscopic surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=24911	A1
667	CTRI/2018/06/014411	A study to evaluate the effects of a drug (propofol) in patients undergoing brain surgery for brain tumors	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=24753	A1
668	CTRI/2018/07/014728	effect of nerve block on pain relief in patients undergoing surgery for cancer of breast	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26917	A1
669	CTRI/2018/08/015527	A study To evaluate whether tablet Tizanidine(sedative) taken by mouth just before surgery decreases anaesthetic agent consumption in patients undergoing abdomen surgeries	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=27892	A1
670	CTRI/2018/09/015570	A study to compare the effects of desflurane and isoflurane on brain physiology, blood pressure, heart rate and recovery from anesthesia in brain tumor operation	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=24833	A1
671	CTRI/2018/09/015840	Comparison of haemodynamic response in hypertensive patients while extubation by using two methods	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26063	A1
672	CTRI/2019/01/017108	Effect of administration of the sedative drug, dexmedetomidine, on the pattern of recovery, in	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20592	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		patients undergoing neurosurgery under general anesthesia		
673	CTRI/2019/03/017985	To look for a technique of anesthesia which is better for a children to decrease post operative complications caused due to inflammation mounted by used of heart lung machine	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=30599	A1
674	CTRI/2019/04/018544	Comparison of general anaesthesia and local anesthesia on post-operative cognitive change in elderly patients undergoing neurosurgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=32541	A1
675	CTRI/2019/05/019243	Comparison of two drugs for faster recovery from anaesthesia in patients undergoing surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=32696	A1
676	CTRI/2019/05/019257	Effect of Dexmedetomidine Infusion on MAC of Isoflurane	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=32510	A1
677	CTRI/2019/05/019276	Comparing the effect of propofol and isoflurane-based general anaesthesia on cognitive skills of elderly patients	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=33002	A1
678	CTRI/2019/08/020811	Comparison of modes of ventilation in spine surgery in prone position	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=35553	A1
679	CTRI/2020/01/022644	Effect of anesthesia on neutrophil induced cell death in orthopedic trauma surgeries	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=39055	A1
680	CTRI/2020/01/022682	Effect of different anesthetic techniques on inflammatory markers in patients undergoing major orthopedic trauma surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=39039	A1
681	CTRI/2020/01/023003	Effect of dexmedetomidine on requirement of inhaled anaesthetic drugs and vitals of patients with low back ache undergoing surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=35047	A1
682	CTRI/2020/04/024437	A study to find the capability & safety of a new device named AnaConDA by giving sleep inducing medication to operated adult patients who require	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=41974	A3

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
		mechanical ventilation (artificial breathing through machine)		
683	CTRI/2020/06/025611	Comparison of efficacy of erector spinae plane block with paravertebral block for postoperative pain management in patients undergoing breast cancer surgeries	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=41463	A1
684	CTRI/2020/06/026057	Comparison of General anesthesia and Total intravenous anesthesia	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=43847	A1
685	CTRI/2020/06/026088	Effect of preoperative infusion of dexmedetomidine on intraoperative anaesthetic drug consumption under general anaesthesia	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=13407	A1
686	CTRI/2020/09/027762	To study the effects of Dexmedetomidine on blood parameters of adult patients undergoing Head surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=42037	A1
687	CTRI/2020/10/028512	Comparison of isoflurane and sevoflurane on post operative memory and pain in patients undergoing laparoscopic surgeries	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=41635	A1
688	CTRI/2020/10/028737	A study to compare a monitoring tool value (Surgical Plethysmographic Index) before waking up the patient from general anaesthesia to predict pain after surgery while using two medications (isoflurane and sevoflurane) for providing the general anesthesia during surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=43421	A1
689	CTRI/2020/11/028826	Effects of Anaesthesia On Immune Suppression, Inflammation AND Metastasis Of Breast Cancer	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48408	A1
690	CTRI/2020/11/029051	Ondensetron verses Dexamethasone and Ondensetron combination for nausea and vomitting-A study	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48891	A1
691	CTRI/2021/01/030544	Comparison of effects of two combination of medicines i.e. propofol with dexmedetomidine and isoflurane with dexmedetomidine in patients undergoing electrocorticography (brain waves monitoring) guided epilepsy surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=45102	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
692	CTRI/2021/03/031997	A Randomised Controlled Trial to Evaluate and Compare the Air-q Intubating Laryngeal Airway with Cuffed Endotracheal Tube during Pressure Controlled Ventilation	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=10165	A1
693	CTRI/2021/06/034097	Comparison of effect of different inhalational agents on recovery from general anaesthesia	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=52986	A1
694	CTRI/2021/07/034882	To Compare The Efficacy Of Dexmedetomidine V/S Fentanyl In General Anesthesia Technique In Laparoscopic Surgeries	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=57978	A1
695	CTRI/2021/07/034890	To Study Haemodynamic Effects Of Preoperative Single Bolus Of Dexmedetomidine In Elective Laparoscopic Surgeries	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=57974	A1
696	CTRI/2021/08/036048	Spinal versus General Anaesthesia for Ambulatory Anorectal Surgery	http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=56696	A1
697	DRKS00008892	Influence of Isoflurane on the Instantaneous Diastolic Pressure-Flow Relationship and Critical Occlusion Pressure during Arterial CABG Surgery	http://www.drks.de/DRKS00008892	A1
698	DRKS00011403	DEsflurane Versus Isoflurane for inhaLation sedation of critically ill patients	http://www.drks.de/DRKS00011403	A3
699	DRKS00012307	Erasure of spinal memory trace of pain by remifentanil after induction of long term potentiation (LTP) in patients with post-herpetic neuralgia (PHN)	http://www.drks.de/DRKS00012307	A1
700	DRKS00014030	Neuropsychological follow-up of patients of the study: "A randomised, controlled, open-label study to confirm the efficacy and safety of sedation with isoflurane in invasively ventilated ICU patients" (Isoconda)	http://www.drks.de/DRKS00014030	A4
701	DRKS00015682	Analysis of extracellular vesicles and circulating microRNAs in remote ischemic preconditioning of coronary artery disease patients dependent on anesthetic regime	http://www.drks.de/DRKS00015682	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
702	DRKS00018958	Acute cognitive dysfunction after isoflurane sedation compared to propofol – an a priori hypothesis substudy of a randomized controlled trial	http://www.drks.de/DRKS00018958	A4
703	DRKS00018959	Isoflurane vs. Propofol for sedation in mechanically ventilated patients with acute hypoxemic respiratory failure: an a priori hypothesis substudy of a randomized controlled trial	http://www.drks.de/DRKS00018959	A4
704	DRKS00020237	Outcome after prolonged sedation	http://www.drks.de/DRKS00020237	A4
705	DRKS00020240	Use of AnaConDa-50ml versus AnaConDa-100ml for sedation of invasively ventilated patients: an a-priori hypothesis substudy of a randomized controlled trial	http://www.drks.de/DRKS00020240	A4
706	DRKS00020364	Drug response of Isoflurane and Propofol Sedation – An IsoConDa Substudy	http://www.drks.de/DRKS00020364	A4
707	DRKS00022228	Influence of Isoflurane inhalative sedation on the validation of liver function using liver maximum capacity (LiMAx®)-Test	http://www.drks.de/DRKS00022228	A2
708	DRKS00025503	Ventilation – Perfusion mismatch in COVID-19 as a potential cause for hypoxemia - a pathyphysioloigcal study	http://www.drks.de/DRKS00025503	A1
709	IRCT138710011361N2	Comparison of two methods of anesthesia for renal transplantation surgeries	http://en.irct.ir/trial/613	A1
710	IRCT138801261815N1	A comparative study of Flumazenil versus Aminophylline on cognitive and neuromotor emergence after Isoflurane anesthesia	http://en.irct.ir/trial/1396	A1
711	IRCT138810293104N1	Comparison the effects of fentanyl, sufentanil and alfentanil as premedication on postoperative nausea and vomiting in diagnostic gynecologic laparascopy	http://en.irct.ir/trial/3109	A1
712	IRCT20100518003954N9	The effect of ketamine and dexmedetomidine on preoperative sedation and intraoperative bleeding and analgesia during recovery	http://en.irct.ir/trial/42706	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
713	IRCT20100527004041N19	Comparing of recovery isoflurane with sevoflurane anesthesia in children	http://en.irct.ir/trial/39594	A1
714	IRCT20100527004041N23	Comparison of anesthesia maintenance with Isoflurane or Sevoflurane with Laryngeal mask during minor surgery in newborns and infants	http://en.irct.ir/trial/57672	A1
715	IRCT201010194938N2	Effect of adding tramadol to Bupivacaine on postoperative pain	http://en.irct.ir/trial/5282	A1
716	IRCT201101121481N1	Use of Isoflurane with depth anesthesia monitoring (Bispecteral Index) and its effect on the recovery of elderly patients	http://en.irct.ir/trial/761	A1
717	IRCT201102081138N7	Comparison of propofol or isofluran anesthesia for sinus surgery	http://en.irct.ir/trial/181	A1
718	IRCT20110213005825N3	Comparative evaluation between two methods of maintenance of anesthesia: Inhalational anesthesia and Propofol anesthesia on average blood loss and vital sign changes during cesarean delivery in patients with placenta invasion	http://en.irct.ir/trial/52544	A1
719	IRCT201103106022N1	Comparison of hemodynamic changes between propofol–remifentanil and isoflurane anesthesia for repair of cleft palate in infants	http://en.irct.ir/trial/6480	A1
720	IRCT20110409006148N5	Evaluation of quality of recovery after general anesthesia with isoflurane compared with propofol in abdominal hysterectomy	http://en.irct.ir/trial/48605	A1
721	IRCT201109034224N17	Comparison blood glucose change in intravenous anesthesia with Propofol and inhalation anesthesia with Isofluran in child between 4-6 years old that candidate for dental procedure in general anesthesia	http://en.irct.ir/trial/4463	A1
722	IRCT201112024969N5	Comparison of depth of anesthesia in patients under general anesthesia with Propofol or Isoflurane undergoing total abdominal hysterectomy with bispectral index	http://en.irct.ir/trial/5327	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
723	IRCT201112178443N1	Effects of Isoflurane and Propofol on postoperative shivering	http://en.irct.ir/trial/8916	A1
724	IRCT201201158728N1	The effect of femoral block with bupivacaine in pain control of patients undergone hip nailing surgery	http://en.irct.ir/trial/9219	A1
725	IRCT201202067488N3	Bleeding in sinus endoscopy in two methods of anesthesia	http://en.irct.ir/trial/7948	A1
726	IRCT201202202582N4	Comparison of low flow Isoflurane and low flow Sevoflurane anesthesia during controlled ventilation with Laryngeal Mask Airway	http://en.irct.ir/trial/2349	A1
727	IRCT201203032963N5	Comparison of the effects of two anesthetic drugs on blood glucose during surgery in diabetic patients	http://en.irct.ir/trial/2858	A1
728	IRCT20120801010471N3	Comparative study of the effects of Sevoflurane and Isoflurane on bleeding rate during endoscopic surgery of nasal sinus	http://en.irct.ir/trial/29492	A1
729	IRCT20120801010471N4	Effect of Dexmedetomidine on postoperative shivering after general anesthesia for appendectomy	http://en.irct.ir/trial/35341	A1
730	IRCT20120817010617N6	Comparison effects and Complications of propofol and isoflurane anesthesia for open cholecystectomy	http://en.irct.ir/trial/53387	A1
731	IRCT2012090410741N1	Comparing effects of Isoflurane and propofol on body temperature changes during knee arthroscopy surgery	http://en.irct.ir/trial/11155	A1
732	IRCT201210035543N8	Comparison the effect of general anesthesia with Sevofluran, Isoflorane and Propofol in decreasing nausea and vomiting after surgery	http://en.irct.ir/trial/5949	A1
733	IRCT2013011911822N2	Comparison of the effect of maintenance of anesthesia with Propofol versus Isoflurane on haemorrhage during spinal surgery	http://en.irct.ir/trial/12019	A1
734	IRCT2013022712123N2	Cost-effectiveness analysis of intravenous propofol anesthesia versus inhalational Isoflurane anesthesia in patients undergo open surgery at Shahroud's Imam Hossein hospital	http://en.irct.ir/trial/12241	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
735	IRCT201306083289N6	Comparison of isoflurane and sevoflurane in nasal surgeries	http://en.irct.ir/trial/3361	A1
736	IRCT2013073114238N1	Evaluation of the effect of acupuncture in reducing intraoperative bleeding in rhinoplasty	http://en.irct.ir/trial/13877	A1
737	IRCT201309297313N2	Comparison hemodynamic change with low dose isoflurane anesthesia and propofol in intravenous anesthesia for upper femoral surgery in old persons	http://en.irct.ir/trial/7755	A1
738	IRCT201309306148N3	Compairing the effects of neuroaxial and general anesthesia on postoperative quality of recovery after abdominal hysterectomy	http://en.irct.ir/trial/6583	A1
739	IRCT201312031786N5	Pilonidal sinus surgery under local anesthesia	http://en.irct.ir/trial/1360	A1
740	IRCT2013122615942N1	Propofol and Isoflurane effects in thoracic surgeries	http://en.irct.ir/trial/15053	A1
741	IRCT2014030116119N2	The Effect Of Midazolam, Ketamine, Isoflurane And Remifentanil On Postoperative Pain After Rhinoplasty	http://en.irct.ir/trial/15175	A1
742	IRCT201403073773N11	Assessment of Aminophylline on decreasing recovery time after general anesthesia	http://en.irct.ir/trial/3885	A1
743	IRCT20140310016917N7	Comparison of propofol and isoflurane on intraocular pressure changes	http://en.irct.ir/trial/34464	A1
744	IRCT201405037695N4	Comparison the effects of general anesthesia with isoflurane-nitrous oxide versus propofol-alfentanil on desirable condition of extubation of patients with arch bar in mandibular fracture surgery	http://en.irct.ir/trial/8157	A1
745	IRCT2014080715795N1	Comparison of inhalation anesthesia by isoflurane and intravenous anesthesia by propofol for laparoscopic cholecystectomy surgery	http://en.irct.ir/trial/14951	A1
746	IRCT2014081714333N19	The effect of general and epidural anesthesia on respiratory parameters during and after laparoscopic cholecystectomy surgery	http://en.irct.ir/trial/13955	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
747	IRCT2014090412642N4	The effect of anesthetic agents on tracheal tube cuff pressure	http://en.irct.ir/trial/12659	A1
748	IRCT2014091919199N2	Effect of N-acetyl cysteine on hepatitis risk reduction after anesthesia	http://en.irct.ir/trial/17238	A1
749	IRCT20141009019470N95	The comparison of two drug regimen: Isofluran-Remifentanil and Propofol-Remifentanil in blood pressure control and surgeon satisfaction in rhinoplasty surgery	http://en.irct.ir/trial/44245	A1
750	IRCT2014102319640N1	A Comparison of Opioid –Free Anesthesia with Conventional Balanced Anesthesia in Reducing Post-Operative Nausea and Vomiting in patients undergoing transurethral resection of bladder tumor or transurethral resection of prostate surgery: An RCT study	http://en.irct.ir/trial/17522	A1
751	IRCT2015010920588N2	Effect of inhalational and intravenous anesthetics on hemodynamic changes during surgery	http://en.irct.ir/trial/18231	A1
752	IRCT2015062222870N1	The comparation effect of general anesthesia verses spinal on outcome of laminectomy	http://en.irct.ir/trial/19629	A1
753	IRCT2015070723098N1	Comparison of two methods of intravenous and inhalation anesthesia for spinal disc surgery	http://en.irct.ir/trial/19786	A1
754	IRCT201507114938N3	A comparative study of Tramadol and Lidocaine jelly effect on coughing , straining and sore throat due to tracheal tube	http://en.irct.ir/trial/5283	A1
755	IRCT2015071713456N5	Comparing the Effects of Isoflurane-Sufentanil Anesthesia and Propofol-Sufentanil Anesthesia on Serum Cortisol Levels in Open Heart Surgery	http://en.irct.ir/trial/13328	A1
756	IRCT2015072412642N16	Effect of General anesthesia on optimal extubation in mandibular fractures	http://en.irct.ir/trial/12670	A1
757	IRCT2015092824241N1	Effect of Tranexamic Acid On intraoperative Bleeding	http://en.irct.ir/trial/20514	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
758	IRCT20151012024493N2	Comparison of Antioxidant Effects of Isoflurane and Propofol on Serum Level of Catalase, GSH, SOD in Patients Undergoing Craniotomy for Supratentorial Tumor in Loghman Hakim Hospital	http://en.irct.ir/trial/35979	A1
759	IRCT2015111812642N22	Serum interleukin changes in gastric bypass surgery, before and after general anesthesia with isoflurane and propofol	http://en.irct.ir/trial/12676	A1
760	IRCT2015112925277N1	Comparison intravenous anesthesia with Propofol and inhalation anesthesia with Isoflurane for pain measurement in post operative patients after inguinal herniorrhaphy	http://en.irct.ir/trial/21168	A1
761	IRCT2015123013159N8	The comparison of effects of drug in thoracic surgery	http://en.irct.ir/trial/13108	A1
762	IRCT2016011526025N1	the effect of Isoflurane anesthesia gas on blood circulation and bleeding in patients undergoing surgery	http://en.irct.ir/trial/21684	A1
763	IRCT2016052412123N5	Postoperative pain and discharge time after open reduction of femur fracture under spinal anesthesia and comparison with general anesthesia	http://en.irct.ir/trial/12244	A1
764	IRCT2016060121383N6	The effect of propofol on isoflurane induced emergence agitation	http://en.irct.ir/trial/18754	A1
765	IRCT2016071319470N34	Pupillary Response to Nitrous Oxide Administration in Cataract Surgery	http://en.irct.ir/trial/17409	A1
766	IRCT2016080829261N1	Effect of three Isoflurane, Sevoflurane, and Propofol+ Remifentanil drugs in terms of hemodynamic status, and also bleeding in lumbar spine surgery	http://en.irct.ir/trial/23565	A1
767	IRCT201608187013N13	Effect of anesthesia method on peri-operative blood glucose levels in diabetic patients	http://en.irct.ir/trial/7466	A1
768	IRCT20170130032313N1	The effect of nitrous oxide inhaled isoferons on postoperative pain "The effect of Remifentanil propofol on postoperative pain	http://en.irct.ir/trial/30909	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
769	IRCT20170316033099N3	Impact of general and spinal anesthesia on post-operative cognitive dysfunction	http://en.irct.ir/trial/34413	A1
770	IRCT2017041712830N21	The effect of remote ischemic preconditioning in prevention of Delir in patient with cardiopulmonary bypass	http://en.irct.ir/trial/12847	A1
771	IRCT20170507033848N2	Finger block effect on analgesia subsequent to orthopedic operations	http://en.irct.ir/trial/32565	A1
772	IRCT20170507033848N3	The effect of ketamine with digital block on intraoperative analgesia in childrens candidated for outpatient digital surgeries	http://en.irct.ir/trial/32883	A1
773	IRCT20170515033986N2	The effect of Sevoflurane and Isoflurane on emergence agitation of children under hernioraphy	http://en.irct.ir/trial/51905	A1
774	IRCT2017070934978N1	Comparison of hemodynamic changes in both intravenous and inhalation anesthetics	http://en.irct.ir/trial/26579	A1
775	IRCT20170716035104N1	Effect of Propofol and Isoflurane on Blood Glucose Level in Type 2 Diabetes Mellitus	http://en.irct.ir/trial/35822	A1
776	IRCT20171004036548N1	Comparison of the Effect of General Anesthesia with Opioids vs Opioid Free Anesthesia on Postoperative Pain in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy	http://en.irct.ir/trial/27288	A1
777	IRCT2017102715108N3	Blood pressure control in both intravenous and inhalation anesthetics in sinus surgery	http://en.irct.ir/trial/14489	A1
778	IRCT20171228038117N2	Comparing Spinal and General Anesthesia in terms of Postoperative Pain inPatients Undergoing Hysterectomy	http://en.irct.ir/trial/28634	A1
779	IRCT20180520039739N1	A comparative trial on hemodynamic changes caused by anesthesia with propofol-remifentanil and isoflurane-remifentanil	http://en.irct.ir/trial/31474	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
780	IRCT20180811040764N1	Propofol and Midazolam Effects on Agitation Prevention after Isoflurane Anesthesia in Children Candidate of Surgery	http://en.irct.ir/trial/33223	A1
781	IRCT20190222042806N1	The Effect of Propofol and Isoflurane on Hemodynamics Parameters and Stress Response Hormones during Laparoscopic Cholecystectomy	http://en.irct.ir/trial/42046	A1
782	IRCT20190308042970N1	Study of Effects of Isofeloran and Sevofeloran in Agitation	http://en.irct.ir/trial/38641	A1
783	IRCT20190904044685N2	Postoperative nausea and vomiting in patients undergoing elective laparoscopy; comparison of total intravenous anesthesia versus inhalational anesthesia; a randomized clinical trial	http://en.irct.ir/trial/41929	A1
784	IRCT20191006044995N1	The frequency of laryngospasm in two different methods of ostoperative tonsillar anesthesiay	http://en.irct.ir/trial/44183	A1
785	IRCT20191022045203N1	Comparison of the effect of ketofol with dexmedetomidine on anesthesia in patients undergoing dilatation and curettage	http://en.irct.ir/trial/43232	A1
786	IRCT20200122046216N1	Compare the effect of TIVA and isoflurane on the activity of liver enzymes in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy	http://en.irct.ir/trial/45210	A1
787	IRCT20200124046243N1	caudal block anesthesia in hypospadias repair	http://en.irct.ir/trial/51788	A1
788	IRCT20200411047035N1	Comparison of the effect of fluid therapy on plasma sodium and plasma glucose levels during and after neonatal surgery	http://en.irct.ir/trial/47076	A1
789	IRCT20200524047560N1	Comparison of propofol intravenous anesthetic and Isoflurane inhalational anesthetic on QTc interval in ECG of patients receiving methadone maintenance therapy who are candidate for open limbs surgery	http://en.irct.ir/trial/48621	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
790	IRCT20200825048515N7	The effect of intravenous dexamethasone on nausea, vomiting and pain after laparoscopic ovarian cystectomy	http://en.irct.ir/trial/51465	A1
791	IRCT20200930048887N1	The effect of type of anesthesia method on serum cytokines in cesarean section	http://en.irct.ir/trial/51396	A1
792	IRCT20210108049969N1	The effect of ketamine and oxytocin on pain control, nausea, blood pressure, heart rate, satisfaction, postoperative blood oxygen saturation in patients undergoing elective laparoscopic gallbladder surgery	http://en.irct.ir/trial/53576	A1
793	IRCT20210508051221N1	The effect of dexmedetomidine on hemodynamics of cholecystectomy patients	http://en.irct.ir/trial/56189	A1
794	IRCT20210722051955N1	Comparison of general anesthesia and topical anesthesia in clinical outcome of lumbar spine surgery	http://en.irct.ir/trial/57679	A1
795	ISRCTN01110844	An investigative study into the recovery index, attentiveness and state of memory after xenon or isoflurane anaesthesia	http://isrctn.com/ISRCTN01110844	A1
796	ISRCTN02283165	Comparison of three methods to facilitate orotracheal fibreoptic intubation	http://isrctn.com/ISRCTN02283165	A1
797	ISRCTN07742712	Effect of mivacurium 200 and 250 mg/kg in children aged 6 months to 2 years (Eficacia del Mivacurium administrado a dosis de 200 y 205 µg/kg en niños de 6 meses a dos años de edad)	http://isrctn.com/ISRCTN07742712	A1
798	ISRCTN11684890	Effects of intravenous lidocaine on somatosensory and motor evoked potentials during spine surgery	http://isrctn.com/ISRCTN11684890	A1
799	ISRCTN18556628	A study to establish the efficacy of dexamethasone used in combination with cyclizine in the prevention of post operative nausea and vomiting	http://isrctn.com/ISRCTN18556628	A1
800	ISRCTN27187868	Bolus Dosing of Remifentanil with Propofol for Gynaecological Day Case Surgery	http://isrctn.com/ISRCTN27187868	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
801	ISRCTN31576740	Context sensitive pharmacodynamics and kinetics of volatile anaesthetic agents in paediatric anaesthesia	http://isrctn.com/ISRCTN31576740	A1
802	ISRCTN33947005	The effects of inhaled anaesthetics on the resistance of the airway of patients subjected to general anaesthesia	http://isrctn.com/ISRCTN33947005	A1
803	ISRCTN35203543	Maintaining and improving skills in fibreoptic intubation	http://isrctn.com/ISRCTN35203543	A1
804	ISRCTN47049788	Is the Guedel airway an accurate predictor of optimum laryngeal mask size selection - a pilot study?	http://isrctn.com/ISRCTN47049788	A1
805	ISRCTN47655040	The analgesic effect of parecoxib following total abdominal hysterectomy	http://isrctn.com/ISRCTN47655040	A1
806	ISRCTN71888001	Comparison of the incidence of epistaxis following nasotracheal intubation when using either the fibreoptic laryngoscope technique or the Macintosh laryngoscope technique	http://isrctn.com/ISRCTN71888001	A1
807	ISRCTN81324728	A comparison of the effects of Sevoflurane and Isoflurane on cardiovascular parameters measured by cardiac magnetic resonance imaging in paediatric patients with congenital heart disease. A randomised controlled trial	http://isrctn.com/ISRCTN81324728	A1
808	ISRCTN81476069	Comparison of intubating conditions in children after induction of anaesthesia following propofol and suxamethonium with propofol and remifentanil	http://isrctn.com/ISRCTN81476069	A1
809	ISRCTN87609400	Which anaesthetic agents and techniques are most cost-effective in day surgery?	http://isrctn.com/ISRCTN87609400	A1
810	ISRCTN89332886	Thiopentone and ketamine versus isoflurane and fentanyl to maintain anaesthesia during cardiopulmonary bypass; effect on postoperative neuropsychological function. Neuropsychological Function after Coronary Artery Bypass Graft (CABG)	http://isrctn.com/ISRCTN89332886	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
811	ISRCTN96103882	Pathways through the nose in nasotracheal intubation: comparison of the Rae tube and the Reinforced tube	http://isrctn.com/ISRCTN96103882	A1
812	JPRN-UMIN000001345	Age-associated differences in the minimum alveolar concentration of volatile anesthetics	https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000001634	A1
813	KCT0002767	Different Effect of Isoflurane and Propofol on pre-existing valvular insufficiency in Cardiac surgery	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=13100	A1
814	KCT0002767	Different Effect of Isoflurane and Propofol on pre-existing valvular insufficiency in Cardiac surgery	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=13100	A1
815	KCT0004852	Effects of 20% albumin infusion during liver transplantation on plasma NGAL concentration: prospective, randomized research	http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14442	A1
816	NL8523	Volatile Anaesthetics in COVID-19 – a pilot study	https://trialregister.nl/trial/8523	A1
817	PACTR201511001243895	Effect of anesthetics on left ventricular diastolic function in patient with diastolic dysfunction undergoing CABG	https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=1243	A1
818	PACTR201604001580272	The influence of Isoflurane versus combined isoflurane - epidural anesthesia on the immune response in patients undergoing surgery for colorectal canc	https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=1580	A1
819	PACTR201701001983201	Effect of isoflurane on diastolic dysfunction	https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=1983	A1
820	PACTR201705002284531	Impact of deep vs awake laryngeal msak airway removal on airway complications in spontaneously breathing adult patients following Isoflurane gen anest	https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=2284	A1
821	PACTR201810739290859	Effect of IV Midazolam Premedication on the Recovery of Pediatric Patients after Isoflurane Anesthesia for Cochlear Implant Surgery	https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=3619	A1
822	PACTR202007774954789	Co-sedative during brain tumor anaesthesia	https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=12198	A1

#	Register-Nr.	Titel	URL	Ausschluss-grund
823	RBR-3yb4b9	Evaluation of genetic instability and cytotoxicity in professionals who work in surgical center of the veterinary hospital and are exposed to isoflurane anesthetic	http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3yb4b9	A1
824	RBR-78m24n	Occupational exposure to waste anesthetic gases: evaluation of toxic effects in genetic material and antioxidant system in recently exposed professionals	http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-78m24n	A1
825	RBR-7sqj78	Effects of noninvasive mechanical ventilation in pulmonary function and functional capacity after cardiac surgery: A Randomized Controlled trial	http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-7sqj78	A1
826	RBR-9djgjv	Prospective analysis of analgesia with erector spinae block in patients submitted to cardiac surgeries at Santa Casa de Belo Horizonte and its outcomes	http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-9djgjv	A1
827	RPCEC00000131	Multimodal anesthesia for beating heart surgery	https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000131-En	A1
828	TCTR20180126004	Incidence of respiratory depression and other side effects within the first 24 hours after administration of 0.2 mg intrathecal morphine to control post-cesarean section pain: A review of 17,659 cases at Thailand's largest national tertiary referral center	www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20180126004	A1
829	TCTR20180128001	Hepatotoxicity from antithyroid drugs	www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20180128001	A1
830	TCTR20180129001	Clinical manifestations and treatment outcome of thyrotoxic periodic paralysis	www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20180129001	A1
831	TCTR20180129002	The effect of inhalation anesthesia with hyperventilation and total intravenous anesthesia (TIVA) on ICP control in pediatrics with craniosynostosis surgery: A randomized clinical trial	www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20180129002	A1
832	TCTR20200602001	Ultrasound-Guided Abdominal Wall Block	www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20200602001	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-94 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SED001

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Isofluran, welches mit dem Applikationssystem Sedaconda ACD in die Atemluft appliziert wird, mit intravenös verabreichtem Propofol bei invasiv beatmeten Patienten auf der Intensivtherapiestation für 48 ± 6 h mit einem retrospektiven Follow-up nach 24 Stunden und nach 30 Tagen. Primäres Zielkriterium: Der prozentuale Anteil der Zeit, für die mit Isofluran verglichen mit Propofol eine adäquate Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde, beurteilt entsprechend der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). Nullhypothese: Isofluran ist Propofol darin unterlegen, die Aufrechterhaltung einer Zielsedierungstiefe zu gewährleisten. Alternativhypothese: Die Mittelwerte der beiden Vergleichsgruppen sind gleichwertig.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studie der Phase III, multizentrisch, randomisiert, kontrolliert, open-label; Parallelgruppen-Design. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zur Infusion mit Propofol oder zur Beatmung mit Isofluran randomisiert. Insgesamt wurden 301 Patienten für die Studie randomisiert, 150 davon zum Isofluran-Arm und 151 Patienten zum Propofol-Arm. Es beendeten 292 (97 %) der Patienten die Studie. Diese waren zwischen den Armen gleichmäßig verteilt (146 Patienten pro Arm).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1. Männliche oder weibliche Individuen ab 18 Jahren. 2. Kontinuierliche invasive Beatmung und Sedierung für ≤ 48 Stunden beim Start der Studiensedierung. 3. Klinische Wahrscheinlichkeit für benötigte invasive Beatmung und Sedierung für ≥ 24 Stunden bei der Randomisierung. 4. Laufende Sedierung mit Propofol zum Zeitpunkt der Randomisierung. 5. Verordnete Zielsedierungstiefe innerhalb des RASS-Bereichs −1 bis −4. 6. Unterzeichnete Einverständniserklärung oder Einschluss bei Notfall-Situation, wenn die Einschlusskriterien erfüllt und dokumentiert sind. Ausschlusskriterien: 1. Hat die verordnete Zielsedierungstiefe zu keinem Zeitpunkt innerhalb der letzten 8 Stunden bei der Randomisierung erreicht. 2. Vorgeschichte von oder genetische Prädisposition für bösartige Hyperthermie. 3. Nichtkompensiertes akutes Kreislaufversagen bei der Randomisierung (mittlerer arterieller Druck < 55 mm Hg trotz i.v. Flüssigkeiten und Vasopressoren). 4. Beeinträchtigung der Leber gemäß Klassifizierung C nach dem Child-Pugh-Score. 5. Feststellung von für die Studie relevanten, klinisch signifikanten Auffälligkeiten bei den klinischen Chemie- oder Hämatologie-Ergebnissen, die eine Studienbeteiligung ausschließen, durch den Prüfarzt. 6. Akute Neuropathologie ohne Überwachung des intrakraniellen Drucks, einschließlich u. a. von Schlaganfall, neurooperativem Eingriff und Kopftrauma. 7. Geplante Anästhesie oder Operation innerhalb von 24 Stunden nach der Randomisierung. 8. Atemvolumen < 350 mL. 9. Vorgeschichte einer klinisch signifikanten Erkrankung oder Störung, die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patienten aufgrund der Teilnahme an der Studie darstellen oder die Ergebnisse, oder die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinflussen könnte. 10. Erfordernis von kontinuierlicher Muskelrelaxation zum Zeitpunkt der Randomisierung. 11. Positiver Schwangerschaftstest bei Frauen. 12. Vorgeschichte einer Allergie/Überempfindlichkeit auf Isofluran oder Propofol.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Bekannte Teilnahme an einer anderen klinischen Studie, die eine Medikamentenbehandlung miteinschließt, innerhalb von drei Monaten vor der ersten Verabreichung des Prüfprodukts. 14. Dokumentierte Beschränkung von medizinischer Behandlung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt nahmen 26 Zentren in Deutschland und drei Zentren in Slowenien an der Studie teil. Davon meldeten 21 deutsche und drei slowenische Zentren Patienten für die Studie an.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Prüfintervention</u> Isofluran wurde in 250-mL-Flaschen bereitgestellt, die 100 % (v/v) Isofluran enthielten. Das Applikationssystem (Sedaconda ACD oder Sedaconda ACD-S) wurde entsprechend der Gebrauchsanweisung installiert, zusammen mit einem Gasmonitor- und einem Eliminierungssystem. Die Sedierung wurde nach dem Vorbereiten des Sedaconda-ACD-Systems mit Isofluran gestartet. Die Spritzenpumpe wurde mit einer initialen Dosis von ungefähr 3,0 mL/h gestartet; Isofluran und Propofol sowie weitere Sedativa wurden gleichzeitig abgeschaltet. Während der Initiierung und bis die Zielsedierungstiefe erreicht und als stabil angesehen wurde, wurde ungefähr alle 15 min der RASS-Status bewertet und die Dosierung wurde durch inkrementelle Anpassungen der Infusionsrate von 0,5 bis 1,0 mL/h bis zu einem Maximum von 1,5 Volumenprozent eintitriert, um die verordnete Zielsedierungstiefe zu erreichen. Die Gabe wurde bis zu einem Maximum von 48 ± 6 h fortgeführt. Der RASS-Status und die Isofluran-End-Atemkonzentration wurden alle zwei Stunden vom Start der Studiensedierung an bewertet und die Dosierung wurde so titriert, dass die Zielsedierungstiefe aufrechterhalten wurde. Isofluran-Bolusdosen von 0,3 bis 0,5 mL waren bis zu viermal pro Stunde erlaubt, um die Zielsedierungstiefe zu erreichen und aufrechtzuerhalten, um proaktiv eine Behandlung vorzubereiten oder wenn der Patient außerhalb der Zielsedierungstiefe gemäß RASS war. <u>Vergleichsintervention</u> Propofol wurde in 50 mL-Gefäßen geliefert, welche 2 % (w/v) Propofol enthielten. Die Spritze wurde mit 50 mL Propofol gefüllt und in die Spritzenpumpe eingelegt. Die Sedierungspumpe wurde mit der gleichen Propofol-Dosis gestartet, welche kurz vor dem Start der Studiensedierung verabreicht wurde und andere Sedativa wurden gleichzeitig abgeschaltet. Während der Initiierung und bis die Zielsedierungstiefe erreicht wurde und stabil war, wurde der RASS-Status etwa alle 15 Minuten bewertet und die Dosis wurde schrittweise durch Inkremente von 0,5 bis 0,8 mg/kg/h titriert, wenn nötig zwischen 0,3 und 4,0 mg/kg/h um die Zielsedierungstiefe (RASS zwischen −1 und −4) zu erreichen und aufrechtzuerhalten. Die Gabe wurde bis zu einem Maximum von 48 ± 6 h fortgeführt und der RASS-Status wurde alle zwei Stunden vom Start der Studiensedierung an bewertet. Propofol-Bolusdosen von 0,3 bis 0,5 mg/kg waren bis zu viermal pro Stunde erlaubt, um

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die Zielsedierungstiefe zu erreichen, aufrechtzuerhalten oder um eine weiterführende Behandlung vorzubereiten.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt</u> Der prozentuale Anteil der Zeit, für die mit Isofluran verglichen mit Propofol eine adäquate Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde, beurteilt entsprechend dem RASS-Status. <u>Sekundärer Endpunkt</u> *Sicherheitszielkriterien* • Unerwünschte Ereignisse hinsichtlich ihrer Häufigkeit und Schwere bei mit Isofluran sedierten Patienten verglichen mit Propofol. • Veränderungen von Vitalzeichen, klinischer Chemie, Hämatologiewerten und Elektrokardiographie im Zeitverlauf bei mit Isofluran sedierten Patienten verglichen mit Propofol. • Änderungen beim Organversagen gemessen anhand des Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) ab Baseline und im Zeitverlauf während der Studie bis zu einer Woche nach Ende der Studiensedierung bei mit Isofluran sedierten Patienten verglichen mit Propofol. • Veränderungen der Organfunktionen 7 und 30 Tage nach Ende der Studiensedierung bei mit Isofluran sedierten Patienten verglichen mit Propofol. • Beatmungsdauer und Beatmungs-freie Tage in den 30 Tagen nach der Randomisierung für Patienten sediert mit Isofluran verglichen mit Propofol • Dauer des Aufenthalts auf der Intensivtherapiestation und Intensivtherapiestationsfreie Tage in den 30 Tagen nach der Randomisierung für Patienten, die mit Isofluran sediert wurden verglichen mit Propofol. • Delir-freie Tage in den sieben Tagen nach Ende der Studiensedierung, bewertet mit der Konfusions-Bewertungsmethode für Intensivtherapiestationen (confusion assessment method for ICU (CAM-ICU)), für Patienten sediert mit Isofluran verglichen mit Propofol. • Unterschiede der Fähigkeit, spontan zu atmen, beurteilt als angewandter Beatmungsmodus und spontaner Atemversuch, bei mit Isofluran sedierten Patienten verglichen mit Propofol. *Wirksamkeitszielkriterien* • Mittlere Aufwachzeit bei mit Isofluran sedierten Patienten verglichen mit Propofol bei den täglichen Sedierungsstopps. • Dosierung von Opiaten sowie verhaltensbezogene Schmerzskala-Untersuchungen (behavioural pain scale, BPS) bei mit Isofluran sedierten Patienten verglichen mit Propofol.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Zeit bis zur Extubation von Teilnehmern, die während der Studie extubiert werden, bei mit Isofluran sedierten Patienten verglichen mit Propofol.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da eine zuverlässige Varianzschätzung für einen Endpunkt unter Verwendung der RASS (−4 bis −1) als Zielsedierungsintervall in der Literatur nicht gefunden werden konnte, wurde ein adaptives Studiendesign mit einer geplanten Probengrößen-Neuschätzung (SSRE) mit dem BfArM diskutiert und von ihm akzeptiert. Ein Minimum von 300 und ein Maximum von 550 bewertbaren Patienten sollte rekrutiert werden. Eine initiale Probengrößenschätzung mit einer Standardabweichung von 40 % ergab, dass die Probengröße ungefähr 550 insgesamt war, also z. B. 275 Patienten pro Behandlungsarm. Die Fallzahlenkalkulation bezieht sich auf die Nicht-Unterlegenheit von Isofluran verglichen mit Propofol darin, eine Zielsedierungstiefe aufrechtzuerhalten. Die Analyse verwendet einen two-group 0,025 einseitigen t-Test mit 80 % Power um die Nullhypothese zu verwerfen, dass Isofluran der Standardtherapie unterlegen ist zugunsten der Alternativhypothese, dass die Mittelwerte der beiden Studienarme gleichwertig sind. Die Annahmen für die geschätzte, benötigte Fallzahl basierten auf der Annahme, dass die Patienten, die Propofol erhalten, die Zielsedierungstiefe für 64 % der gesamten Zeit in der Sedierung erreichen, und eine relative Differenz von bis zu 15 % (z. B. 9,6 % Einheiten) zwischen Isofluran und Propofol wurde als klinisch akzeptabel erachtet (Nicht-Unterlegenheits-Kriterium). Die Nicht-Unterlegenheits-Spanne wurde nach Scientific advice/protocol assistance- Beratung mit der regulatorischen Behörde BfArM bestimmt. Die Probengröße wurde nachfolgend neu geschätzt anlässlich des SSRE nach Vollendung von mehr als 150 Patienten. Die finale Probengröße, die von einem unabhängigen Statistiker errechnet wurde, betrug 300 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalyse (SSRE)</u> Eine Interimsanalyse zur Neu-Schätzung der Probengröße wurde durchgeführt, als mehr als 150 Patienten die Behandlung vollendet hatten. Da die Typ-I-Fehler-Erhöhung, die aus der verblindeten Varianzschätzung resultierte, vermutlich sehr klein war, wurde keine Korrektur für die Bewertung des primären Endpunkts geplant. Die SSRE wurde durch einen unabhängigen Interimsstatistiker durchgeführt, der nicht weiter in die Studie involviert war. Der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Interimsstatistiker hatte lediglich Zugang zu den Variablen, die den Haupteffekt betrafen, nicht aber zur Randomisierungsliste. Dem Sponsor und den Studienzentren wurde lediglich die Probengröße vor dem finalen Abschluss der Datenbasis mitgeteilt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Das Randomisierungsmodul des elektronischen Datenerfassungs-Tools wurde für die zentrale Randomisierung unter Nutzung eines interaktiven elektronischen Randomisierungssystems (Marvin eCRF) verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte zentral im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme. Dabei wurde ausschließlich nach dem Studienzentrum stratifiziert. Ein unabhängiger Statistiker wurde als Randomisierer für die Studie festgelegt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es handelt sich um eine offene Studie. Für die Randomisierung wurde das interaktive elektronische Randomisierungssystem Marvin eCRF verwendet. Mit diesem System wurde jedem Patienten eine Behandlung zugeteilt, nachdem Screeningdetails (10 bis 11 Fragen), Besuchsdatum und -zeit, Fragen zur Einverständniserklärung (3 bis 4 Fragen), zur Demographie (4 Fragen) und Fragen zur Eignung und Basis-Charakteristik (5 Fragen) eingegeben worden waren. Die in dieser Stude verwendetet Block-Größe war für das gesamte Studienzentren-Personal wie auch für das gesamte Sponsoren- und CRO-Personal unbekannt, abgesehen vom Randomisierer bei Venn Life Sciences. Durch das strikte Randomisierungsprotokoll und die Blockgröße gab es keine oder nur sehr begrenzte Möglichkeiten vorherzusehen, welche Behandlungsart der nächste Patient erhalten würde. Auch die Datenmenge, die in das System eingegeben wurde, gab keinen Spielraum für Verzerrungen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Randomisierungsplan wurde von einem unabhängigen Statistiker bei Venn Life Sciences erstellt, der als Randomisierer für die Studie bestimmt wurde. Die Studie wurde offen durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein, die Probanden waren nicht verblindet. b) Nein, diejenigen, die die Intervention durchführten, waren nicht verblindet. c) Ja, diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Diese Studie war offen, daher wurde kein Verblindungskit für die Patienten oder das Studienzentrenpersonal verwendet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die kumulativen Daten, die z. B. für die erneute Probengrößen-Schätzung (SSRE) und den Datensicherheits-Review verwendet wurden, waren verblindet. Die folgenden Maßnahmen wurden ergriffen, um die Verblindung während der SSRE wie im statistischen Analyseplan (SAP) beschrieben zu gewährleisten. • Der Interimsstatistiker war bezüglich der Behandlung verblindet. Diese Maßnahme wurde aus zwei Gründen getroffen. Zum einen sollte der Zugang zu den Effizienzergebnissen beschränkt werden, zum anderen sollte die Inflation des Type I-Fehlers minimiert werden. Die Datensätze mit kumulativen Daten, die für die Interimsanalyse benötigt wurden, wurden dem Interimsstatistiker ohne die Behandlungsinformation übermittelt. Auch die Behandlungsinformation, die sich sowohl auf die tatsächliche Randomisierung wie auch auf die zusätzliche Information, die nur für eine der Behandlungsarten gültig war, wie z. B. Sedaconda ACD-Gerätefehler, wurden dem Interimsstatistiker nicht mitgeteilt. • Der Leiter von Scandinavian Development Services (SDS) Biostatistics teilte das Personal für die Interimsanalyse zu. Die Zuteilung wurde dokumentiert. Die Personalzuteilung wurde vorgenommen, bevor die Interimsdaten an SDS übermittelt wurden. • Die Interimsdaten und Ergebnisse wurden in einem Ordner aufbewahrt, welcher nur dem SDS-Interimspersonal zur Verfügung stand. Der Sponsor hatte keinen Zugang zu den Daten. • Die Interimsanalyse wurde so durchgeführt, das anderes SDS-Personal keinen visuellen Kontakt mit Ergebnissen oder Daten auf Computer-Bildschirmen, ausgedruckten Papieren oder ähnlichem hatten. Wenn mehr als eine Person der Interimsanalyse zugeteilt war, mussten sie Besprechungen so begrenzen, dass anderes Personal diese nicht hören konnte. • Das Personal für die Interimsanalyse durfte nicht in die weitere Studiendurchführung für die Zeit nach der Interimsanalyse und vor der Vollendung der Datenbank einbezogen werden. Genauer gesagt durfte das Personal in dieser Periode nicht teilnehmen an der Erstellung der folgenden Dokumente: Protokollkorrekturen, SAP, Abschluss der Datenbank (data base lock), weitere Aufgabenstellungen, deren Integrität durch den Zugang zu Studiendaten beeinträchtigt werden könnte. Vor dem finalen Abschluss der Datenbank wurde nur die finale, neu bewertetet Probengröße dem Sponsor und den Studienzentren kommuniziert. Keine Varianzdaten oder andere Daten wurden mit dem Sponsor geteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Isofluran wurde inhalativ verabreicht, Propofol intravenös (siehe Punkt 5)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die finalen statistischen Analysen wurden bei SDS, Danderyd, Schweden, unter Verwendung der SAS® Software Version 9.3 oder höher durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Methoden der statistischen Analyse Die statistischen Methoden werden im SAP weiter ausgeführt, der vor dem Abschluss der Datenbank finalisiert wurde. Die SAP Version 1.0 vom 25. April 2017 wurde finalisiert, bevor der erste Patient in die Studie aufgenommen wurde. Die finalen statistischen Analysen wurden bei SDS, Danderyd, Schweden unter Verwendung der SAS® Software Version 9.3 oder höher durchgeführt. Allgemeine Prinzipien Kontinuierliche Variablen wurden nach Behandlungsgruppe mittels deskriptiver Statistik (n, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum) zusammengefasst. Kategorische Variablen wurden in Häufigkeitstabellen (Häufigkeit und Anteil) nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Wenn angemessen, wurde eine graphische Darstellung verwendet und individuelle Patientendaten wurden als Liste aufgeführt. Zusätzliche exploratorische gesundheitsökonomische Daten werden gesondert berichtet werden. Baseline-Bewertung Die Baseline-Bewertungen wurden im SAP definiert. Wirksamkeitsanalyse Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde mit einem Fixed-Sequence-Testverfahren analysiert. Erst wurde ein Nicht-Unterlegenheitstest durchgeführt. Wenn dieser Test erfolgreich war, wurde ein Überlegenheitstest durchgeführt. *Nicht-Unterlegenheit:* für den primären Endpunkt (der prozentuale Anteil der Zeit, für die mit Isofluran verglichen mit Propofol eine adäquate Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde, beurteilt entsprechend dem RASS-Status) wurde der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Das Modell schloss die Behandlungsgruppe als festen Effekt und das Zentrum/Pseudo-Zentrum als einen kategorischen Zufallseffekt ein. Das kleinste quadratische Mittel und die Modell-basierte Schätzung der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen wurden zusammen mit einem einseitigen 97,5 % Konfidenzintervall berechnet. Die Nicht-Unterlegenheit von Isofluran versus Propofol wurde basierend auf dem einseitigen Konfidenzintervall bewertet (Nicht-Unterlegenheitskriterium: relative Differenz der Behandlung weniger als 15 %. Diese Analyse wurde an dem Per-Protokoll-Analyseset ausgeführt. Das volle Analyseset (FAS) wurde für die Sensitivitätsanalyse verwendet. *Überlegenheit (nur primäre Effektvariable):* Für den primären Endpunkt (der prozentuale Anteil der Zeit, für die mit Isofluran verglichen mit Propofol eine adäquate Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde, beurteilt entsprechend dem RASS-Status) wurde der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung einer gemischten Effekt-Varianzanalyse (ANOVA)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt. Das Modell schloss die Behandlungsgruppen als feste Effektgrößen und das Zentrum/Pseudo-Zentrum als einen kategorischen Zufallseffekt ein. Das kleinste quadratische Mittel und eine Modell-basierte Schätzung der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen, zusammen mit einem zweiseitigen 95 % Konfidenzintervall wurde berechnet. Der p-Wert für den Überlegenheitstest, der den Unterschied zwischen den zwei Behandlungsgruppen testete, wurde auch präsentiert (zweiseitiger Test). Diese Analyse wurde an dem vollen Analyseset durchgeführt. Das Per-Protokoll-Set wurde für die Sensitivitätsanalyse verwendet. Der Behandlungsunterschied bei der Aufwachzeit wurde durch Cox-Regression berechnet. Nicht-parametrische Methoden konnten alternativ verwendet werden, wenn sie, basierend auf den Verteilungen der Wirksamkeitsvariablen, für angemessener erachtet wurden. Veränderungen in der Dosierung über die Zeit wurden hauptsächlich mittels deskriptiver Statistik analysiert. Die Verwendung von Schmerzmitteln und Rescue-Sedierung wurde hauptsächlich unter Verwendung deskriptiver Statistik analysiert. <u>Sicherheitsanalyse</u> Deskriptive Statistik wurde verwendet, um die Sicherheitsergebnisse in den zwei Behandlungsgruppen einschließlich der Vorkommnisse und der Schwere von unerwünschten Ereignissen und schweren unerwünschten Ereignissen sowie von unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, zu präsentieren. Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach dem medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)) kodiert und nach dem bevorzugten Terminus (preferred term) und System-Organ-Klasse (System organ class (SOC)) gruppiert. Die MedDRA version 20.1 wurde in der Studie verwendet. Zusätzlich wurde der Anteil von Patienten, die ein Delir erlebten, bewertet mit der Konfusionsbewertungsmethode für die Intensivpflegestation nach der Behandlungsgruppe präsentiert. Organversagen gemessen durch die sequentielle Organversagen-Bewertung (SOFA) wurde ebenfalls mittels deskriptiver Statistik präsentiert. Die Zusammenfassungen der Vitalfunktionen, biochemischer und Standard-Laborparameter schlossen zusammenfassende Statistik für tatsächliche Werte und Abweichungen von Basislinienwerten ein. Deskriptive Statistik wurde verwendet, um die Dosierung von inotropischen/vasopressorischen Agenzien in den beiden Behandlungsgruppen zu präsentieren und zu vergleichen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Siehe unten</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die
a) randomisiert wurden,
b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>Isofluran-Arm</th><th>Propofol-Arm</th></tr>
<tr><td>a)</td><td>150</td><td>151</td></tr>
<tr><td>b)</td><td>150</td><td>151</td></tr>
<tr><td>c)</td><td>146</td><td>148</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
<table>
<tr><th>Grund für den Abbruch der Studienteilnahme</th><th>Isofluran-Arm</th><th>Propofol-Arm</th></tr>
<tr><td>Unerwünschte Nebenwirkung</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Tod</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Im Follow-Up nicht erfasst</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Andere</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Arztentscheidung</td><td>0</td><td>1</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14</td><td colspan="2">Aufnahme / Rekrutierung</td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Der erste Patient wurde am 02. Juli 2017 in die Studie aufgenommen, der letzte Patient beendete die Studie am 12. Februar 2020.
Die Studiendauer betrug 48 ± 6 h mit einem Follow-up nach 24 h, nach 7 und nach 30 Tagen.</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie endete am 12. Februar 2020 mit Abschluss des letzten Patienten, da die im Voraus bestimmte notwendige Fallzahl erreicht worden war.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.
ACD: Anaesthetic Conserving Device, ANOVA: Varianzanalyse, BfArM: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, CAM-ICU: Konfusions-Bewertungsmethode für Intensivtherapiestationen (confusion assessment method for Intensive Care Units), MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities), RASS: Richmond Agitation Sedation Scale, SAP: Statistischer Analyseplan, SDS: Scandinavian Development Services, SOC: System Organ Class, SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment, SSRE: Probengrößen-Neuschätzung (Sample Size Re-Estimation)</td></tr>
</table>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

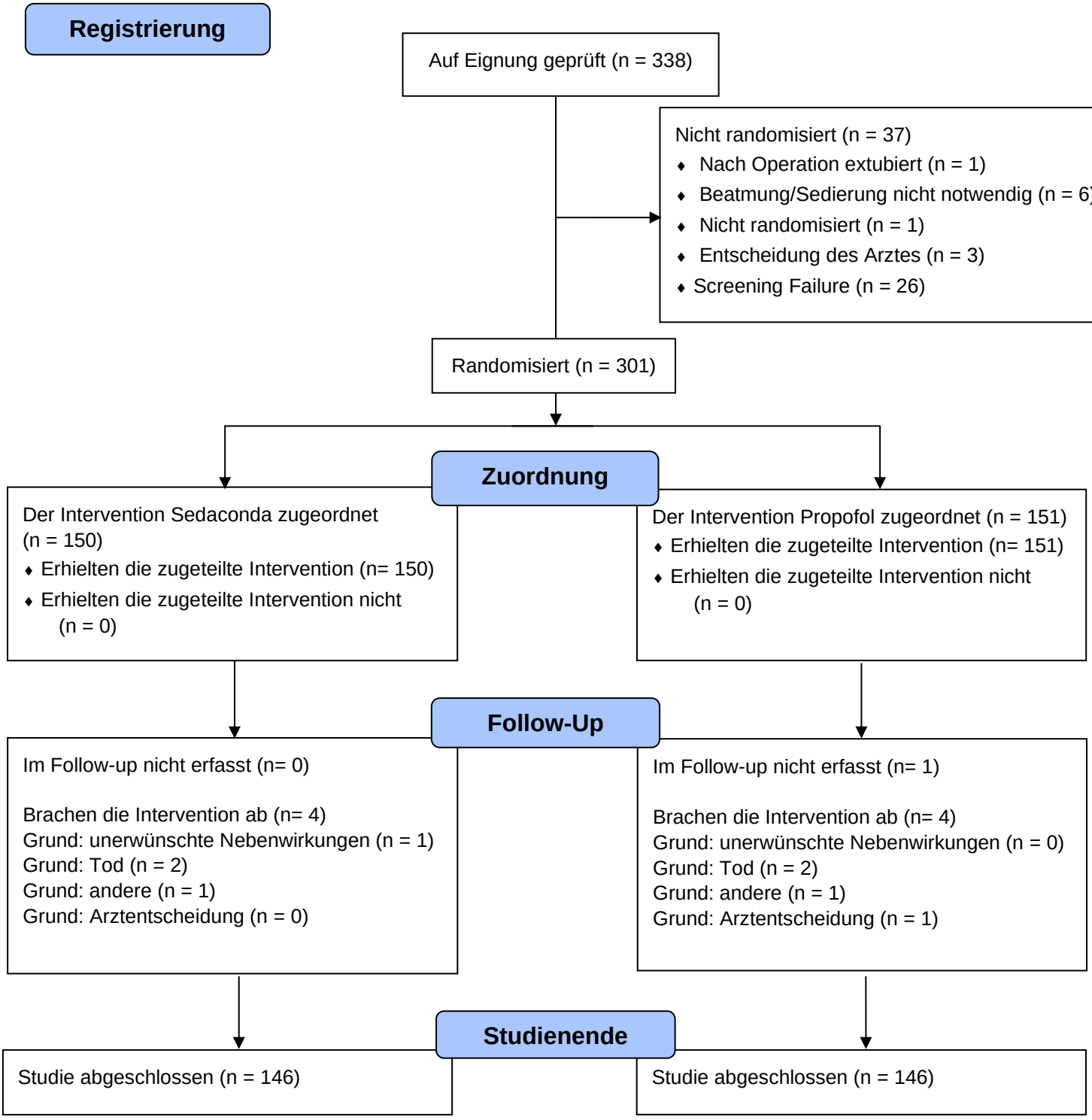

Abbildung 4-15: Flow Chart gemäß CONSORT für die Studie SED001

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-95 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SED001

Studie: SED001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht SED001 (66)	A
Studienregistereinträge (64, 65)	B
Vollpublikation (23)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei SED001 handelt es sich um eine randomisierte Studie.

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Für die Randomisierung wurde das interaktive elektronische Randomisierungssystem Marvin eCRF verwendet. Mit diesem System wurde jedem Patienten eine Behandlung zugeteilt. Die in dieser Stude verwendetet Block-Größe war für das gesamte an der Studiendurchführung beteiligte Personal unbekannt. Durch das strikte Randomisierungsprotokoll und die Blockgröße gab es keine Möglichkeiten vorherzusehen, welche Behandlungsart der nächste Patient erhalten würde. Auch die Datenmenge, die in das System eingegeben wurde, gab keinen Spielraum für Verzerrungen. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war damit gewährleistet.

A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) wäre eine Verdeckung der Gruppenzuteilung nicht möglich gewesen.

A, B

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

A, B

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

A, B

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Analysen wurden auf Basis eines a priori definierten statistischen Analyseplans (SAP) durchgeführt, sodass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sichergestellt ist.

A, B

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die zu Verzerrungen führen könnten.

A, B

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SED001 ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Für die Randomisierung wurde das interaktive elektronische Randomisierungssystem Marvin eCRF verwendet. Mit diesem System wurde jedem Patienten eine Behandlung zugeteilt. Die in dieser Stude verwendetet Block-Größe war für das gesamte an der Studiendurchführung beteiligte Personal unbekannt. Durch das strikte Randomisierungsprotokoll und die Blockgröße gab es keine Möglichkeiten vorherzusehen, welche Behandlungsart der nächste Patient erhalten würde. Auch die Datenmenge, die in das System eingegeben wurde, gab keinen Spielraum für Verzerrungen. Die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz war damit gewährleistet.

Diese Studie war offen. Dies begründet sich vor allem durch die unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös). Somit war eine Verdeckung der Gruppenzuteilung und eine Verblindung von Patienten und behandelnden Personen nicht möglich. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet daraus ein nennenswertes Verzerrungspotential resultiert.

Die Analysen wurden auf Basis eines a priori definierten statistischen Analyseplans (SAP) durchgeführt, sodass eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sichergestellt ist. Es wurden alle in dieser Indikation üblichen Endpunkte berichtet.

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotential der Studie SED001 wird daher als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Mortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Mortalität, da der Tod als Ereignis objektiv feststellbar ist.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Grundlage für die Analyse war die Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde und für die Nachbeobachtungsdaten zur Sicherheit über 30 Tage nach Randomisierung verfügbar waren. Allerdings liegt nicht für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine Einwilligungserklärung für dieses Follow-up vor, sodass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. Es ist somit unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat erfüllt ist; ein hohes Verzerrungspotential kann nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Mortalität, da der Tod als Ereignis objektiv feststellbar ist.
Grundlage für die Analyse war die Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde und für die Nachbeobachtungsdaten zur Sicherheit über 30 Tage nach Randomisierung verfügbar waren. Allerdings liegt nicht für alle Patienten, die in die Studie

eingeschlossen wurden, eine Einwilligungserklärung für dieses Follow-up vor, sodass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. Es ist somit unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat erfüllt ist; ein hohes Verzerrungspotential kann nicht ausgeschlossen werden.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Sedierungstiefe

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Grundlage für die Analysen war die ITT-Population, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Der Zeitanteil im RASS-Zielintervall wurde zudem, wie für den primären Endpunkt in der Studie SED001 präspezifiziert, anhand der Per-Protocol-Population ausgewertet. Die Per-Protocol-Population umfasst alle Patienten, bei denen es im Verlauf der Studie nicht zu wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll gekommen war. Dies stellt ebenfalls eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar; es kann von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden, da die Anzahl der Patienten in der Per-Protocol-Analyse > 95 % der randomisierten Patienten umfasst.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Sedierungstiefe, da dieser objektiv feststellbar ist.
Grundlage für die Analysen war die ITT-Population, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt ist. Der Zeitanteil im RASS-Zielintervall wurde zudem, wie für den primären Endpunkt in der Studie SED001 präspezifiziert, anhand der Per-Protocol-Population ausgewertet. Die Per-Protocol-Population umfasst alle Patienten, bei denen es im Verlauf der Studie nicht zu wesentlichen Abweichungen vom Studienprotokoll gekommen war. Dies stellt ebenfalls eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar; es kann von einem niedrigen Verzerrungspotential ausgegangen werden, da die Anzahl der Patienten in der Per-Protocol-Analyse > 95 % der randomisierten Patienten umfasst.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Zeit bis zum Erwachen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der der Zeit bis zum Erwachen wurde auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, wobei nur diejenigen Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die zum genannten Zeitpunkt (24 bzw. 48 h) sediert waren und einem Aufwachtest unterzogen werden konnten, denn nur für diese Patienten kann die Zeit bis zum Aufwachen bewertet werden. Diese Kriterien waren in der Studie SED001 präspezifiziert. Vor diesem Hintergrund stellen die dargestellten Analysen des Endpunkts Zeit bis zum Erwachen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen, da dieser objektiv feststellbar ist.
Die Analyse der der Zeit bis zum Erwachen wurde auf Grundlage der ITT-Population durchgeführt, wobei nur diejenigen Patienten in die Analyse einbezogen wurden, die zum genannten Zeitpunkt (24 bzw. 48 h) sediert waren und einem Aufwachtest unterzogen werden konnten, denn nur für diese Patienten kann die Zeit bis zum Aufwachen bewertet werden. Diese Kriterien waren in der Studie SED001 präspezifiziert. Vor diesem Hintergrund stellen die dargestellten Analysen des Endpunkts Zeit bis zum Erwachen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar. Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Schmerz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Grundlage für die Analyse ist die ITT-Population. Somit stellen die dargestellten Analysen des Endpunkts eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.
Grundlage für die Analyse ist die ITT-Population. Somit stellen die dargestellten Analysen des Endpunkts eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Grundlage für die Analyse der Dosisintensität der Opiate-Analgetika ist die ITT-Population. Die Analyse der inotropisches/vasopressorisches Agens basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Alle Patienten wurden entsprechend der Randomisierung behandelt, sodass die Sicherheits-Population der ITT-Population entspricht. Somit stellen beide Analysen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.
Grundlage für die Analyse der Dosisintensität der Opiate-Analgetika ist die ITT-Population. Die Analyse der inotropisches/vasopressorisches Agens basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Alle Patienten wurden entsprechend der Randomisierung behandelt, sodass die Sicherheits-Population der ITT-Population entspricht. Somit stellen beide Analysen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Rescue-Therapie zur Sedierung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Da alle Patienten gemäß der Randomisierung behandelt wurden, entspricht die Sicherheits-Population der ITT-Population. Somit die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Da alle Patienten gemäß der Randomisierung behandelt wurden, entspricht die Sicherheits-Population der ITT-Population. Somit die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Atmung während der Sedierung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.
Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Beatmung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Grundlage für die Analyse war die Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde und für die Nachbeobachtungsdaten zur Sicherheit über 30 Tage nach Randomisierung verfügbar waren. Allerdings liegt nicht für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine Einwilligungserklärung für dieses Follow-up vor, sodass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. Es ist somit unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat erfüllt ist; ein hohes Verzerrungspotential kann nicht ausgeschlossen werden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.
Grundlage für die Analyse war die Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde und für die Nachbeobachtungsdaten zur Sicherheit über 30 Tage nach Randomisierung verfügbar waren. Allerdings liegt nicht für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine Einwilligungserklärung für dieses Follow-up vor, sodass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. Es ist somit unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat erfüllt ist; ein hohes Verzerrungspotential kann nicht ausgeschlossen werden.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Organversagen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.
Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Delir

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.
Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Koma

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.
Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Zeit bis zur Extubation

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Grundlage für die Analyse ist die ITT-Population. Somit stellen die dargestellten Analysen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.
Grundlage für die Analyse ist die ITT-Population. Somit stellen die dargestellten Analysen eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Grundlage für die Analyse war die Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde und für die Nachbeobachtungsdaten zur Sicherheit über 30 Tage nach Randomisierung verfügbar waren. Allerdings liegt nicht für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine Einwilligungserklärung für dieses Follow-up vor, sodass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. Es ist somit unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat erfüllt ist; ein hohes Verzerrungspotential kann nicht ausgeschlossen werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.
Grundlage für die Analyse war die Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde und für die Nachbeobachtungsdaten zur Sicherheit über 30 Tage nach Randomisierung verfügbar waren. Allerdings liegt nicht für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, eine Einwilligungserklärung für dieses Follow-up vor, sodass nicht alle randomisierten Patienten in die Analyse eingehen. Es ist somit unklar, ob das ITT-Prinzip adäquat erfüllt ist; ein hohes Verzerrungspotential kann nicht ausgeschlossen werden.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen ein Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.
Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungswege von Isofluran (inhalativ) und Propofol (intravenös) war eine Verblindung nicht möglich. Hieraus ergibt sich jedoch kein erhöhtes Verzerrungspotential für den Endpunkt.
Die Analyse basiert auf der Sicherheits-Population. Diese schließt alle Patienten ein, denen das entsprechende Prüfpräparat verabreicht wurde. Somit stellt die Analyse eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips dar.
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ist sichergestellt, da ein a priori definiertes Studienprotokoll und ein a priori definierter statistischer Analyseplan vorlagen.
Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte liegen nicht vor.
Unter Einbeziehung der oben aufgeführten Aspekte wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse aller durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt.

Für die Subgruppenanalysen wurden die Kriterien gemäß Dossiervorlage (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.15) berücksichtigt. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Für binäre Ereignisse wurden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. Ergebnisse zu UE nach SOC und PT wurden nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war.

Mortalität: Gesamtüberleben

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**p-Wert (Int.)**
Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage) - Altersgruppe[1]								
18 – 64 Jahre	53	9 (17,0)	n.b.	55	8 (14,5)	n.b.	1,33 [0,51; 3,52] 0,5613	**0,6562**
65 – 84 Jahre	65	18 (27,7)	n.b.	67	15 (22,4)	n.b.	1,01 [0,50; 2,06] 0,9672	
Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage) - Geschlecht								
Weiblich	34	7 (20,6)	n.b.	47	10 (21,3)	n.b.	0,84 [0,31; 2,24] 0,7282	**0,5797**
Männlich	87	21 (24,1)	n.b.	82	16 (19,5)	n.b.	1,19 [0,59; 2,37] 0,6298	
Überlebenszeit in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage) - Art der Aufnahme								
Aufnahme als Notfall	78	26 (33,3)	n.b. [28,18; n.b.]	85	19 (22,4)	n.b.	1,40 [0,76; 2,57] 0,2787	**0,0496**
Geplante Aufnahme	42	2 (4,8)	n.b.	44	7 (15,9)	n.b.	0,26 [0,05; 1,25] 0,0923	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Die Berechnung der Hazard Ratios und der p-Werte erfolgte durch ein Cox-Modell.
[1] Die Altersgruppe '≥85 Jahre' wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall

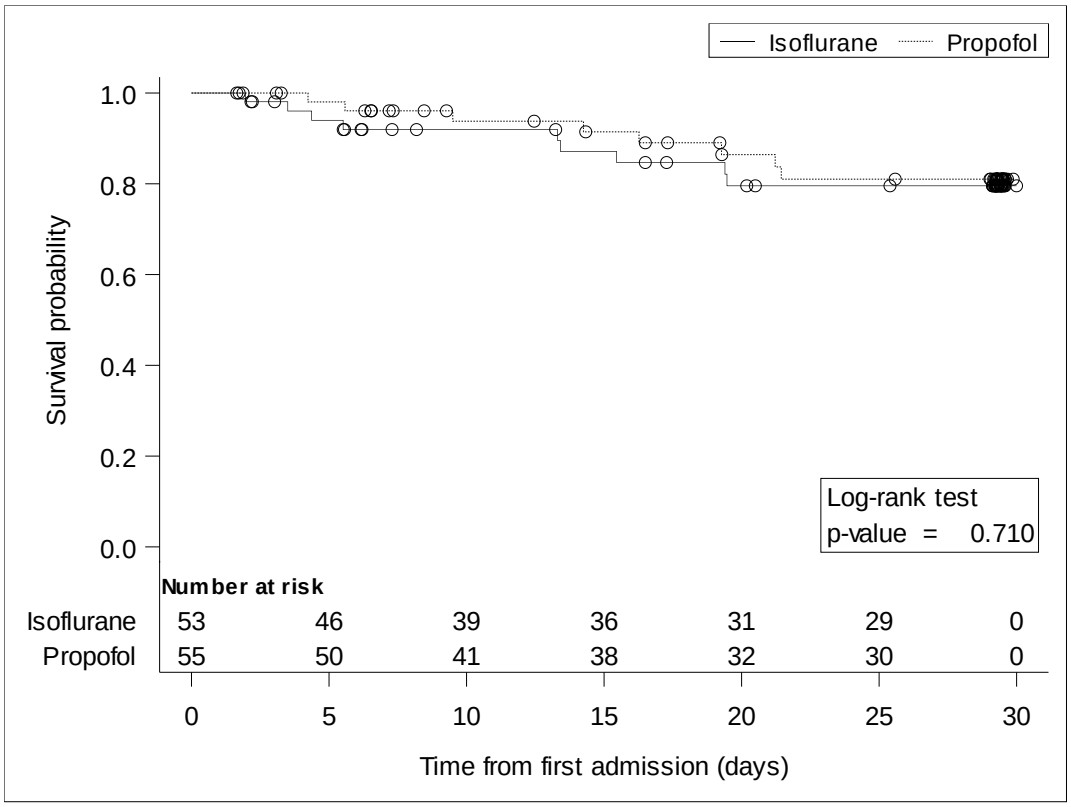

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

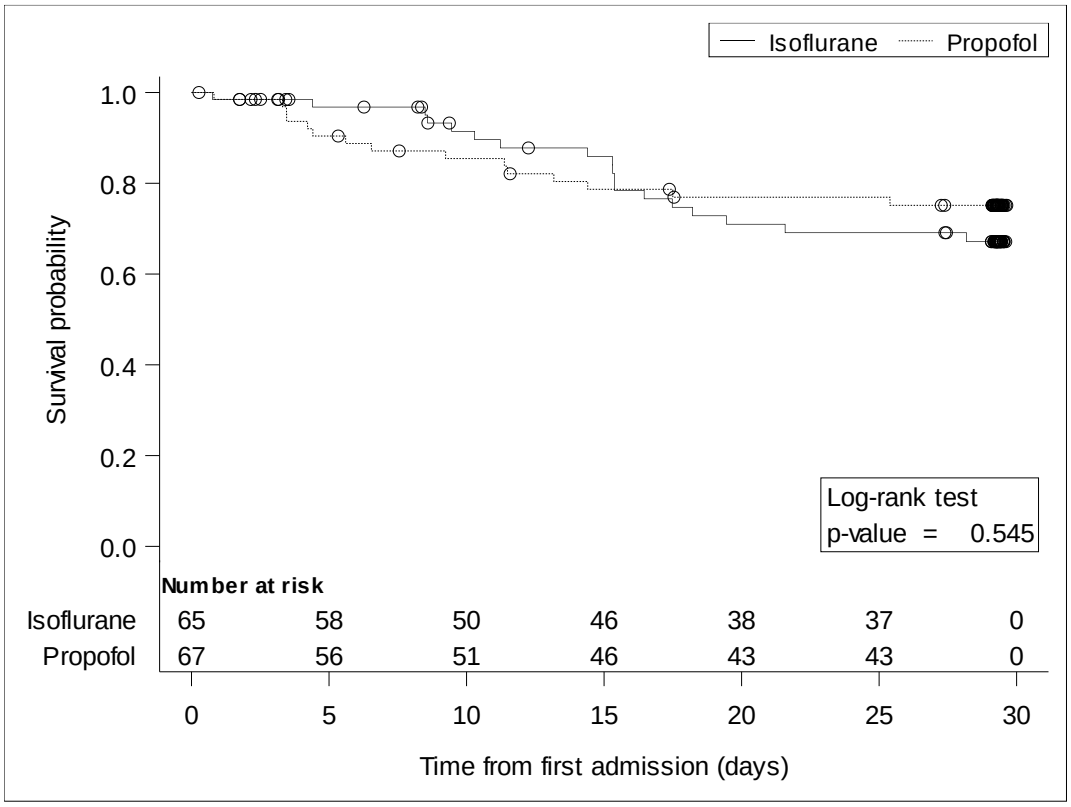

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Altersgruppe 65 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

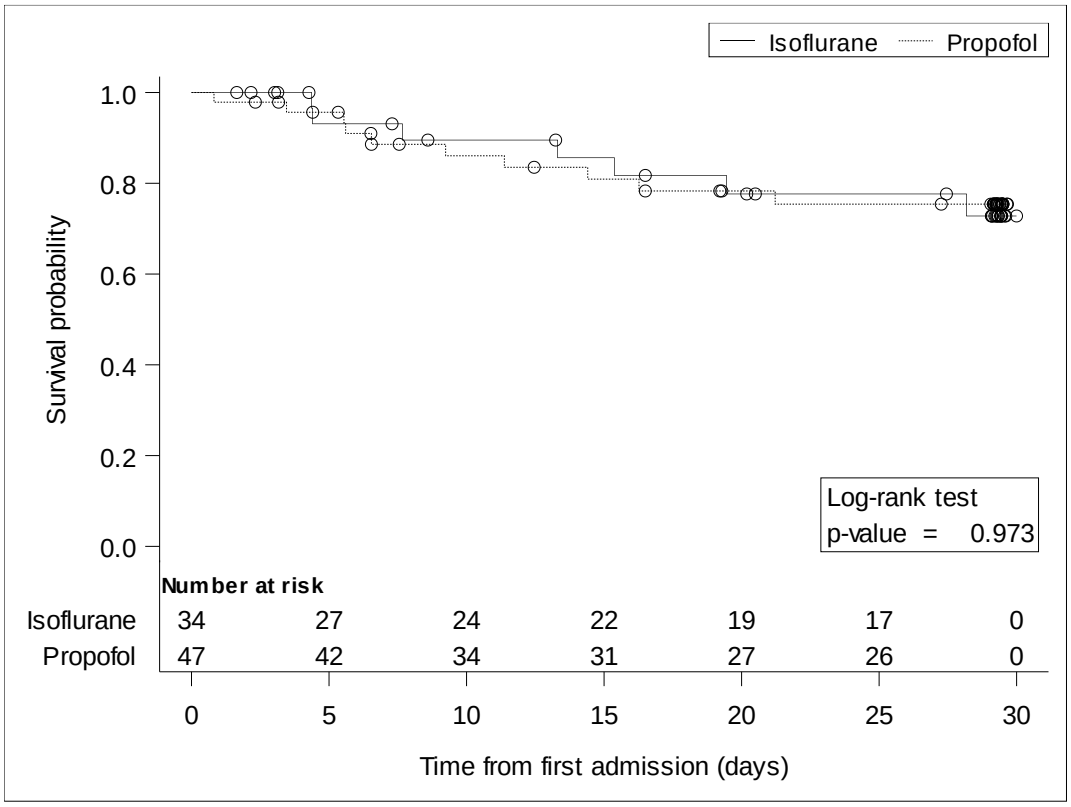

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

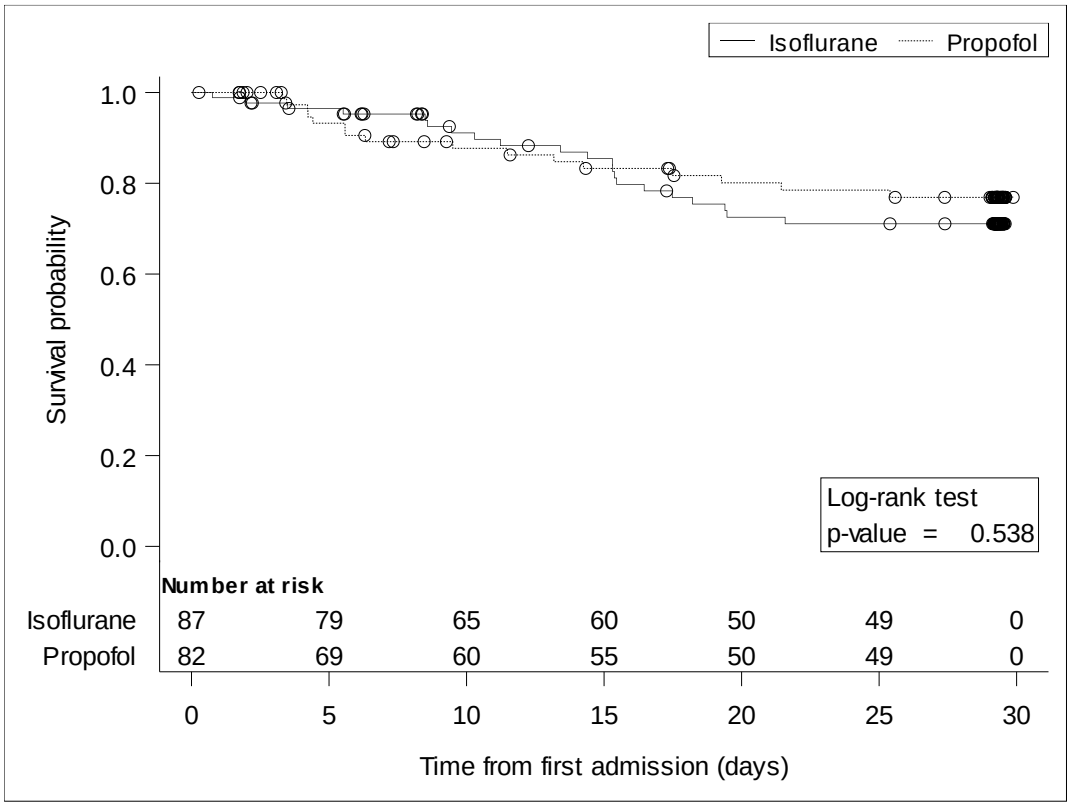

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

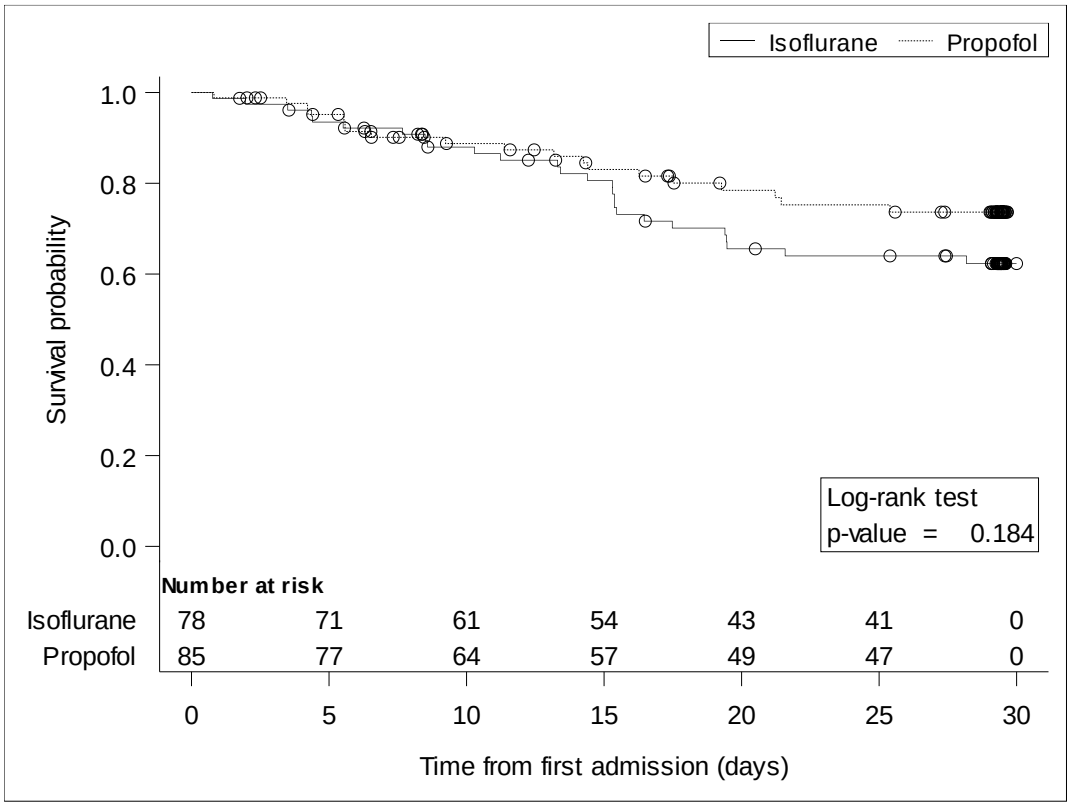

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

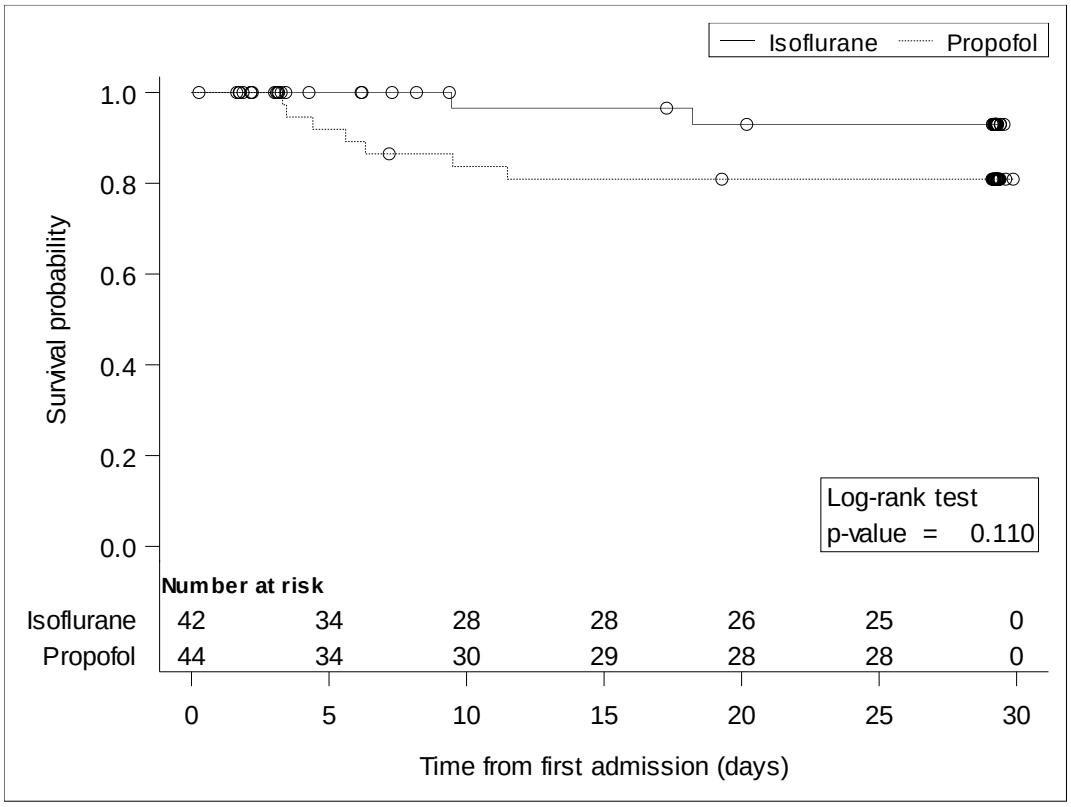

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Morbidität: Sedierungstiefe

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Zeitanteil im RASS-Zielintervall - Altersgruppe[1]							
18−64 Jahre	68	90,72 (2,759)	70	86,72 (2,702)	4,00 [−2,14; 10,14] 0,2004	0,22 [−0,12; 0,55]	**0,0435**
65−84 Jahre	77	88,33 (2,614)	74	92,27 (2,665)	−3,94 [−9,80; 1,91] 0,1861	−0,21 [−0,53; 0,11]	
Zeitanteil im RASS-Zielintervall - Geschlecht							
Weiblich	46	94,41 (3,193)	53	87,24 (3,040)	7,16 [−0,10; 14,43] 0,0531	0,39 [−0,01; 0,79]	**0,0348**
Männlich	103	87,24 (2,504)	98	89,66 (2,526)	−2,43 [−7,51; 2,66] 0,3481	−0,13 [−0,41; 0,14]	
Zeitanteil im RASS-Zielintervall - Art der Aufnahme							
Aufnahme als Notfall	97	88,69 (2,440)	98	86,64 (2,439)	2,06 [−3,11; 7,23] 0,4339	0,11 [−0,17; 0,39]	**0,3810**
Geplante Aufnahme	51	92,35 (3,265)	53	94,21 (3,208)	−1,86 [−8,95; 5,22] 0,6049	−0,10 [−0,49; 0,28]	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Die Berechnung der Schätzer und der p-Werte erfolgte durch ein gemischtes Modell.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population) - Altersgruppe[1]							
18−64 Jahre	65	92,50 (2,700)	69	86,70 (2,611)	5,80 [−0,27; 11,87] 0,0610	0,32 [−0,02; 0,66]	**0,0135**
65−84 Jahre	77	88,41 (2,507)	72	92,80 (2,578)	−4,39 [−10,14; 1,36] 0,1339	−0,25 [−0,57; 0,08]	

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population) - Geschlecht							
Weiblich	46	94,50 (3,098)	50	87,48 (3,011)	7,01 [−0,20; 14,22] 0,0565	0,39 [−0,02; 0,79]	**0,0582**
Männlich	100	88,29 (2,439)	98	89,80 (2,437)	−1,51 [−6,52; 3,51] 0,5547	−0,08 [−0,36; 0,19]	
Zeitanteil im RASS-Zielintervall (Per-Protocol-Population) - Art der Aufnahme							
Aufnahme als Notfall	95	89,29 (2,342)	96	87,07 (2,341)	2,22 [−2,89; 7,34] 0,3928	0,12 [−0,16; 0,41]	**0,5451**
Geplante Aufnahme	50	93,59 (3,180)	52	94,04 (3,117)	−0,45 [−7,45; 6,54] 0,8989	−0,02 [−0,41; 0,36]	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Per-Protocol-Population.
Die Berechnung der Schätzer und der p-Werte erfolgte durch ein gemischtes Modell.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

Morbidität: Zeit bis zum Erwachen

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**p-Wert (Int.)**
Zeit bis zum Erwachen (Minuten), 24 Stunden - Altersgruppe[1]								
18 – 64 Jahre	53	42 (79,2)	18,00 [10,00; 30,00]	53	47 (88,7)	15,00 [10,00; 24,00]	1,02 [0,66; 1,57] 0,9227	**0,1546**
65 – 84 Jahre	65	51 (78,5)	15,00 [9,00; 34,00]	61	42 (68,9)	24,00 [15,00; 41,00]	1,57 [1,03; 2,39] 0,0340	
Zeit bis zum Erwachen (Minuten), 24 Stunden - Geschlecht								
Weiblich	38	28 (73,7)	22,00 [11,00; 35,00]	43	34 (79,1)	25,00 [10,00; 40,00]	1,10 [0,66; 1,83] 0,7198	**0,4811**
Männlich	84	68 (81,0)	15,00 [10,00; 29,00]	78	59 (75,6)	18,00 [15,00; 25,00]	1,37 [0,96; 1,96] 0,0826	

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**p-Wert (Int.)**
Zeit bis zum Erwachen (Minuten), 24 Stunden - Art der Aufnahme								
Aufnahme als Notfall	75	56 (74,7)	25,00 [15,00; 32,00]	72	51 (70,8)	30,00 [20,00; 41,00]	1,25 [0,85; 1,83] 0,2534	**0,6067**
Geplante Aufnahme	46	39 (84,8)	8,00 [6,00; 20,00]	49	42 (85,7)	12,00 [10,00; 15,00]	1,46 [0,92; 2,33] 0,1087	
Zeit bis zum Erwachen (Minuten), 48 Stunden - Altersgruppe[1]								
18 – 64 Jahre	28	20 (71,4)	20,00 [15,00; 29,00]	29	20 (69,0)	30,00 [11,00; 60,00]	2,26 [1,14; 4,47] 0,0193	**0,7259**
65 – 84 Jahre	46	37 (80,4)	15,00 [15,00; 30,00]	33	21 (63,6)	25,00 [15,00; 70,00]	1,93 [1,09; 3,43] 0,0246	
Zeit bis zum Erwachen (Minuten), 48 Stunden - Geschlecht								
Weiblich	19	11 (57,9)	30,00 [15,00; 33,00]	25	16 (64,0)	30,00 [15,00; 125,00]	1,89 [0,84; 4,27] 0,1230	**0,9104**
Männlich	56	47 (83,9)	18,00 [15,00; 29,00]	40	26 (65,0)	24,00 [11,00; 60,00]	2,00 [1,20; 3,32] 0,0077	
Zeit bis zum Erwachen (Minuten), 48 Stunden - Art der Aufnahme								
Aufnahme als Notfall	59	43 (72,9)	29,00 [15,00; 30,00]	53	35 (66,0)	29,00 [15,00; 45,00]	1,71 [1,06; 2,77] 0,0294	**0,0220**
Geplante Aufnahme	16	15 (93,8)	15,00 [5,00; 25,00]	12	7 (58,3)	30,00 [6,00; n.b.]	5,89 [2,19; 15,85] 0,0004	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Die Berechnung der Hazard Ratios und der p-Werte erfolgte durch ein Cox-Modell.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall

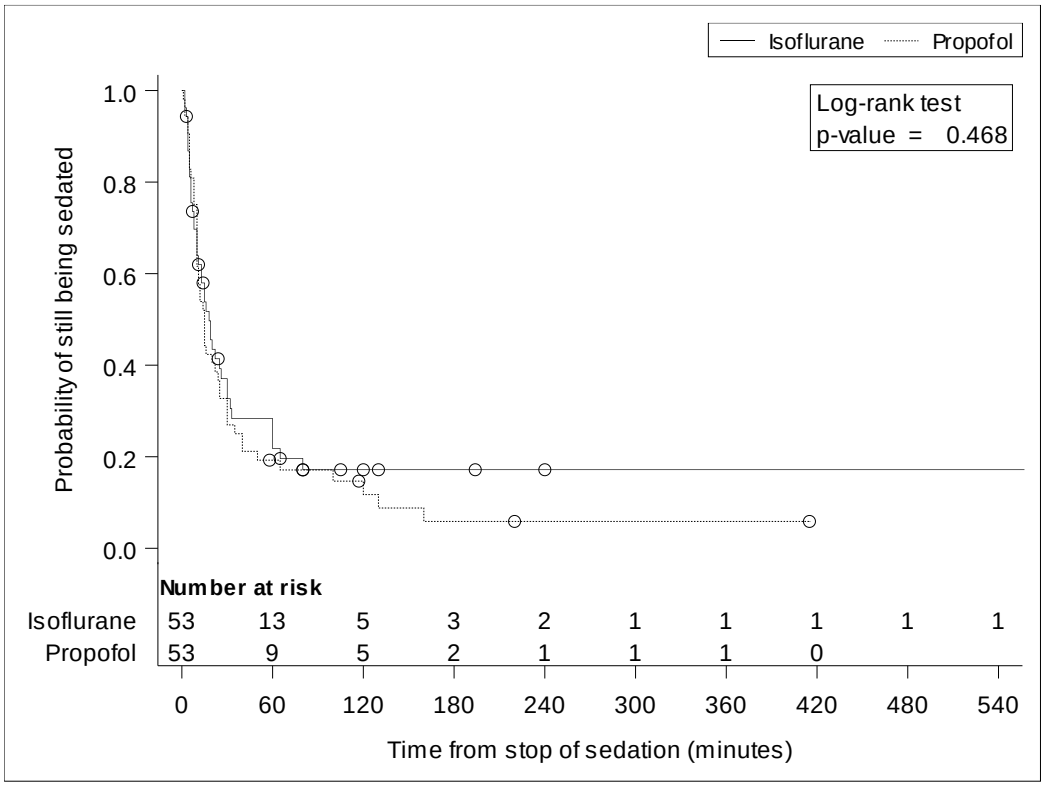

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

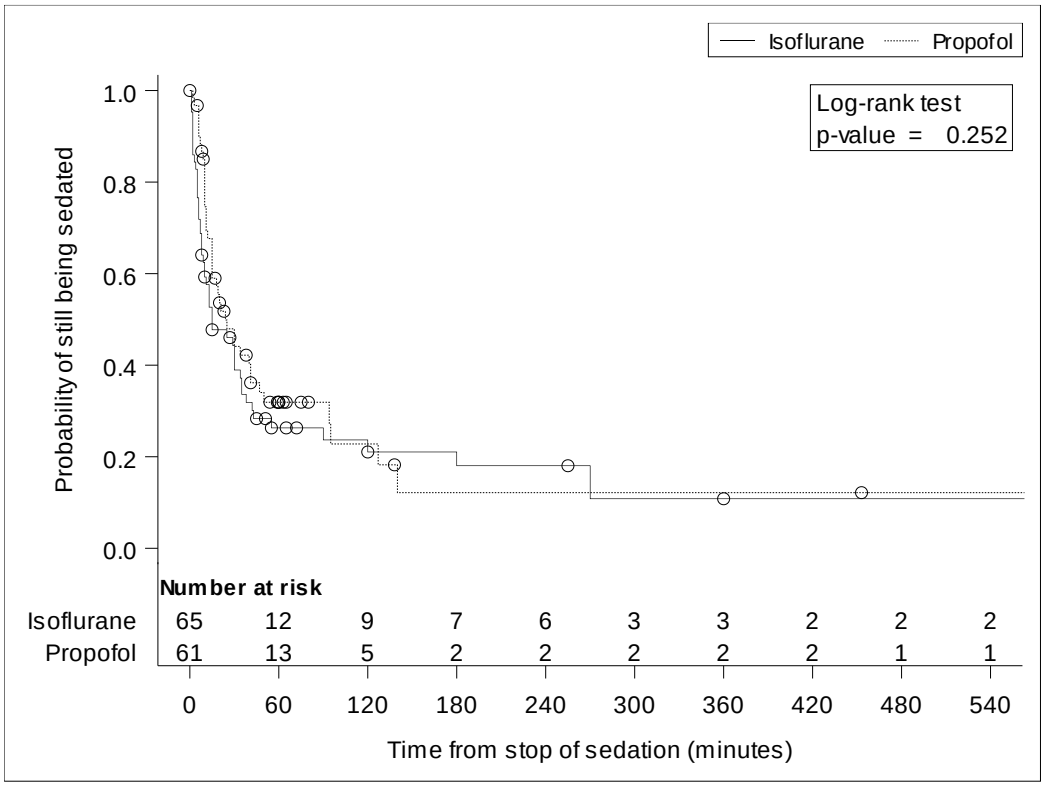

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Altersgruppe 65 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

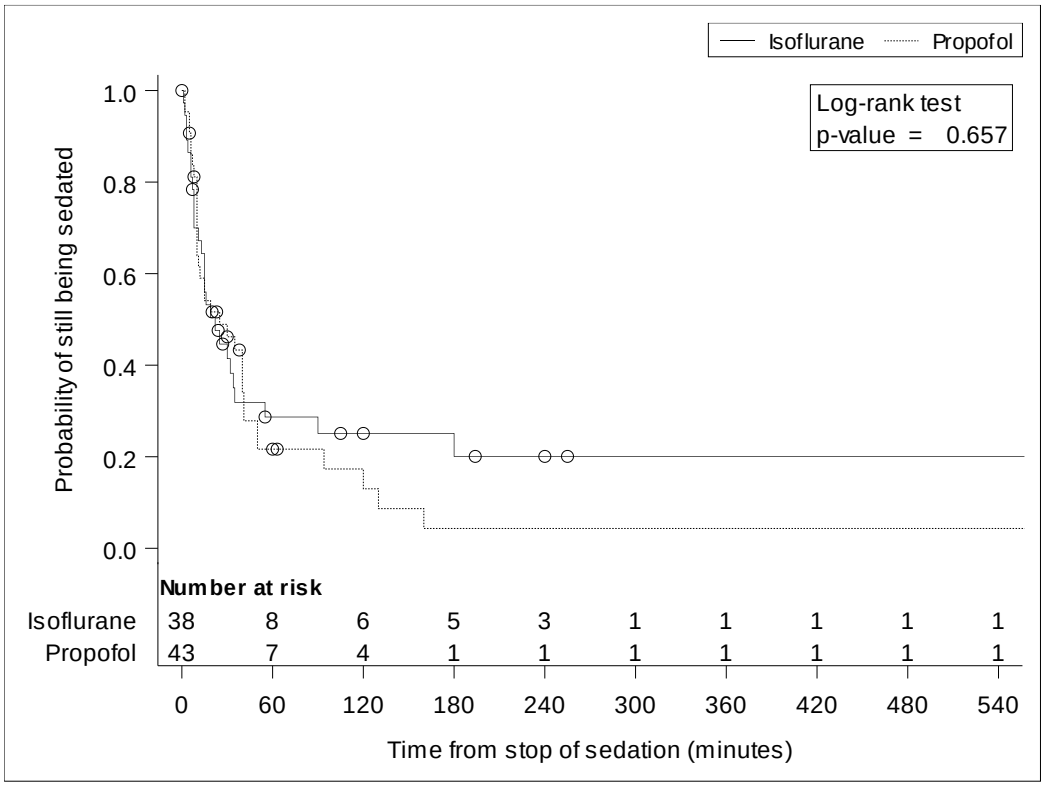

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

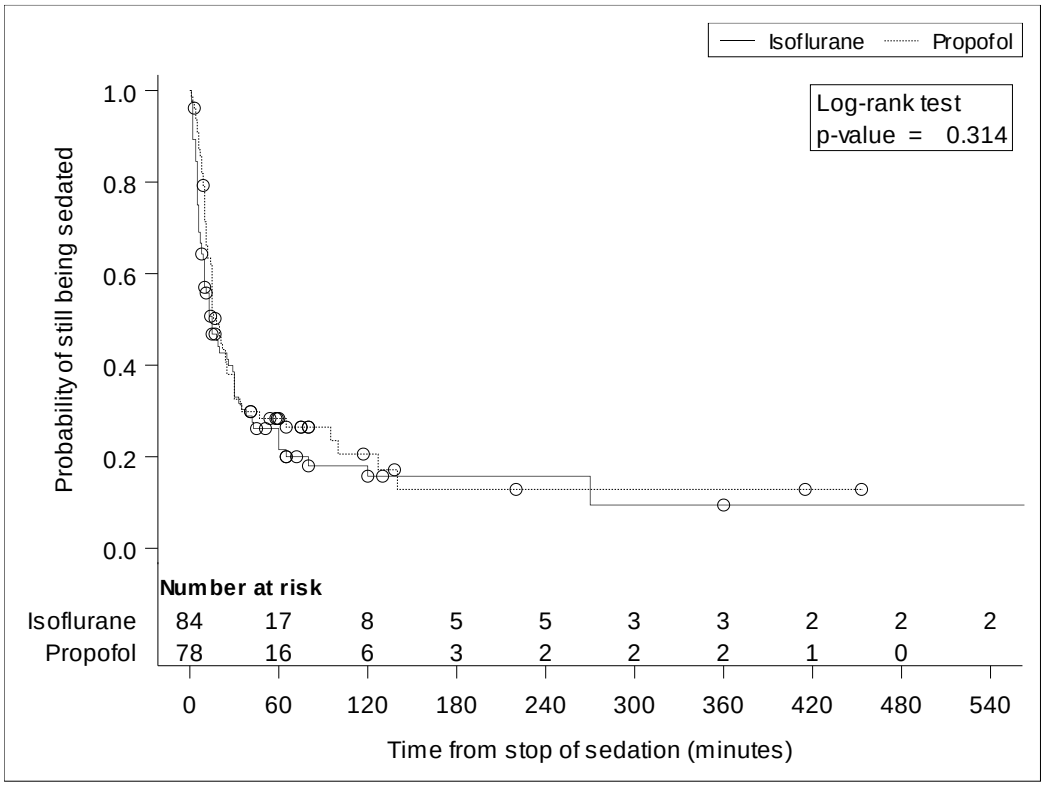

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

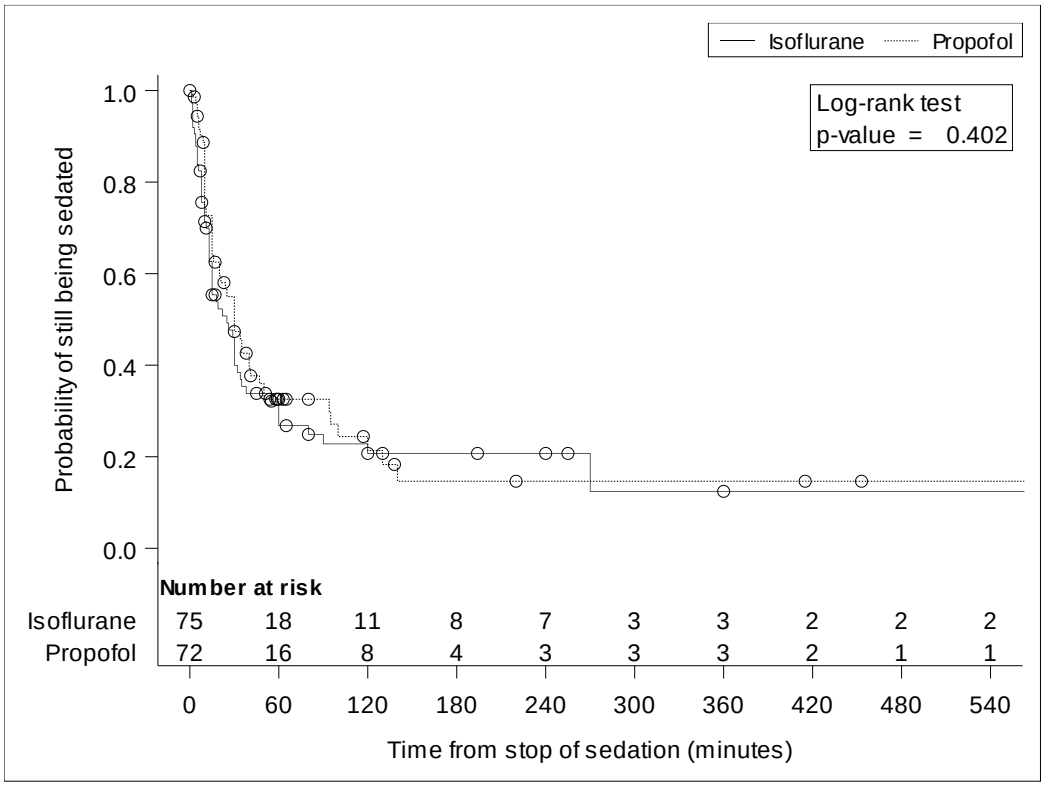

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

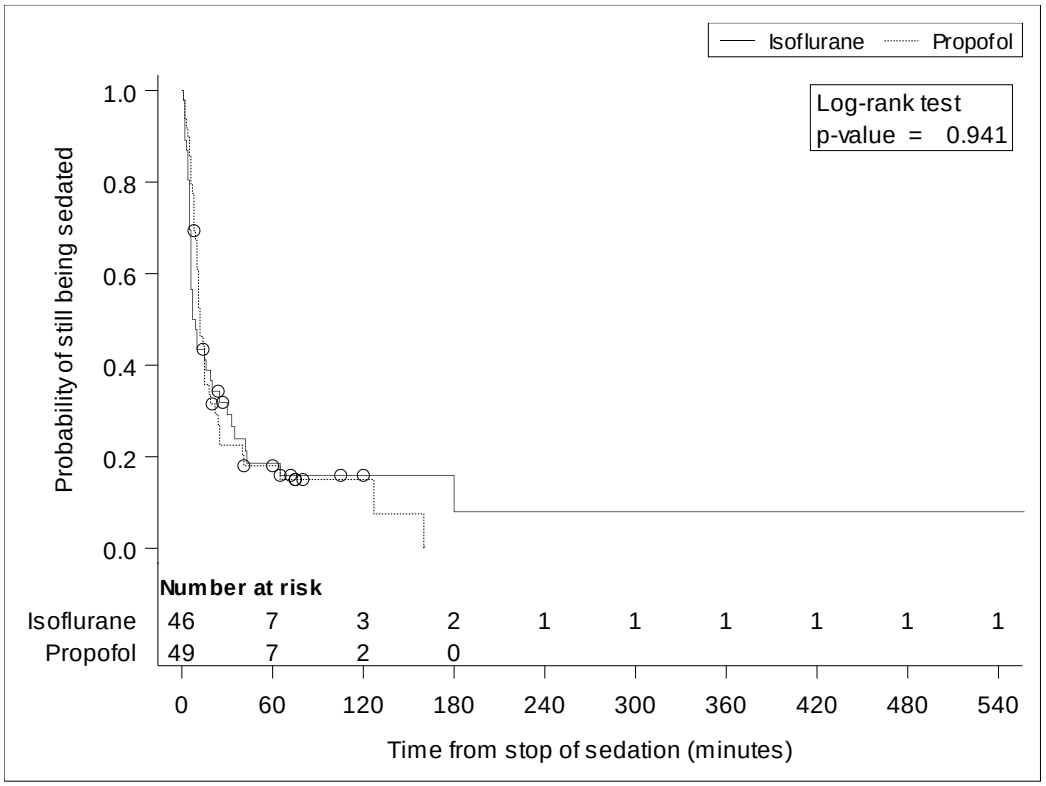

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 24 h, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

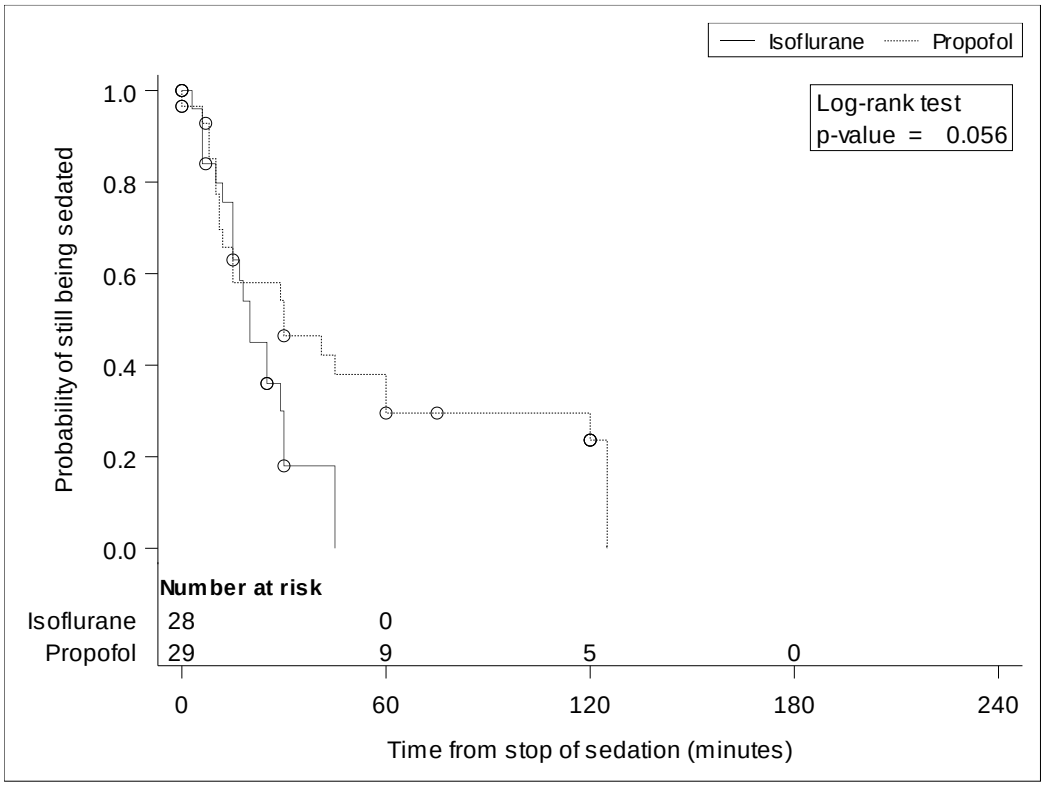

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

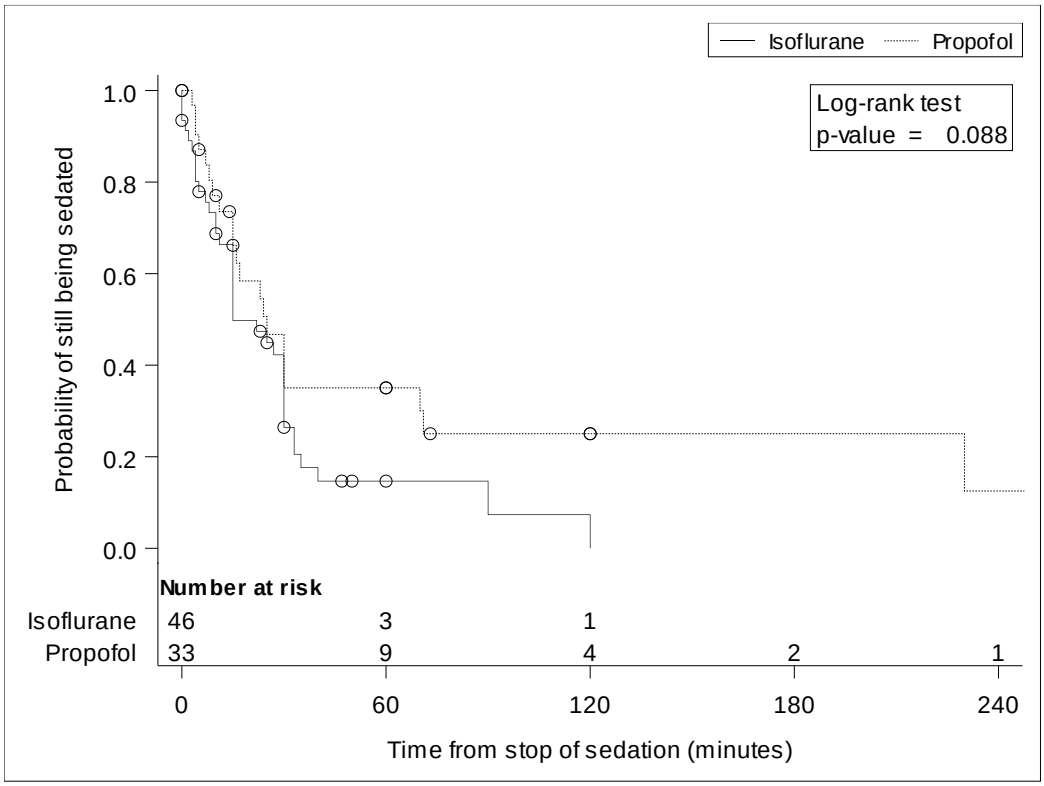

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Altersgruppe 65 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

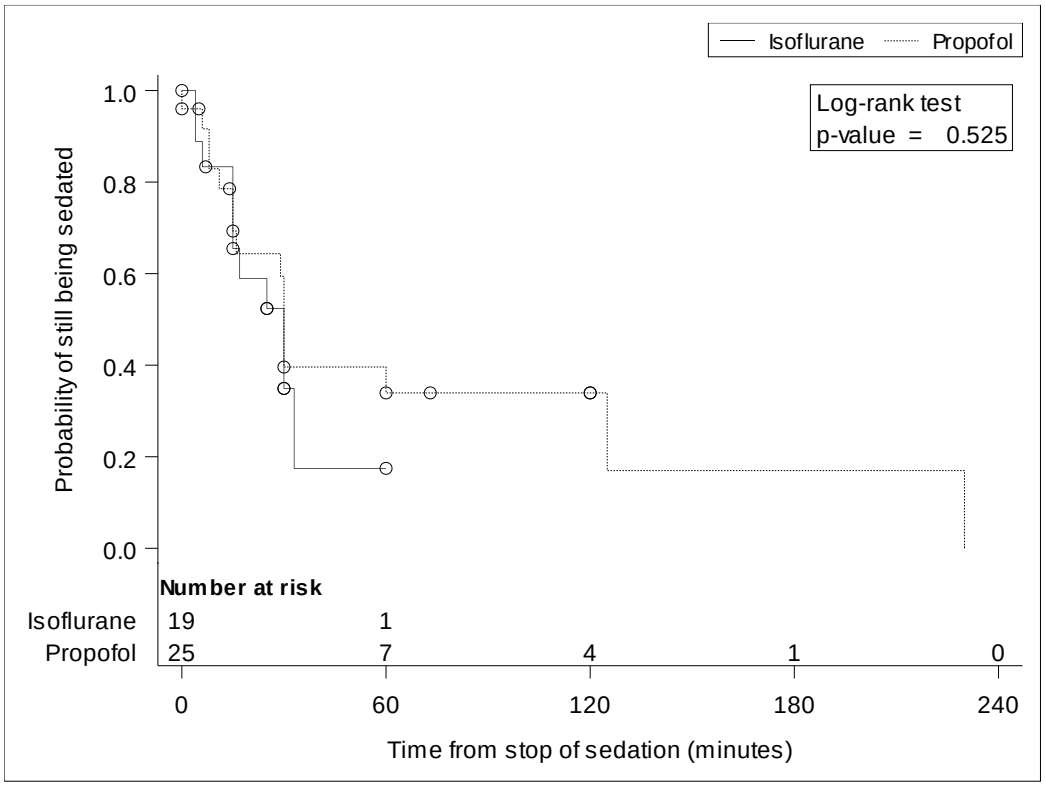

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

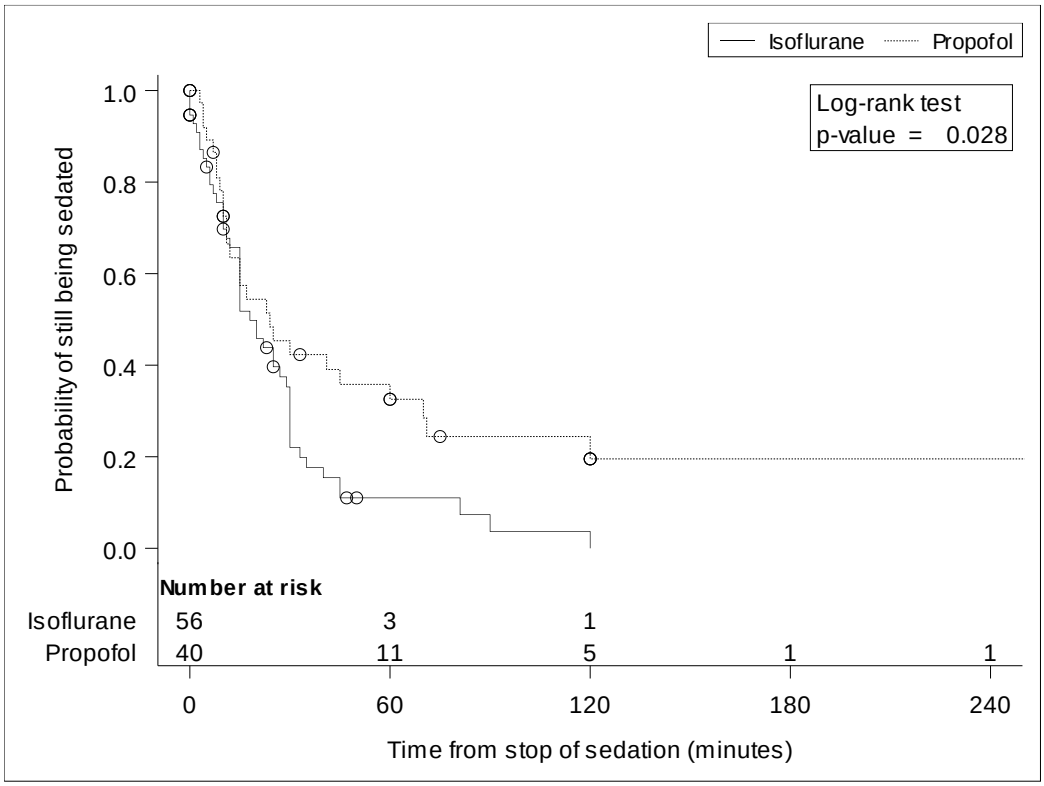

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

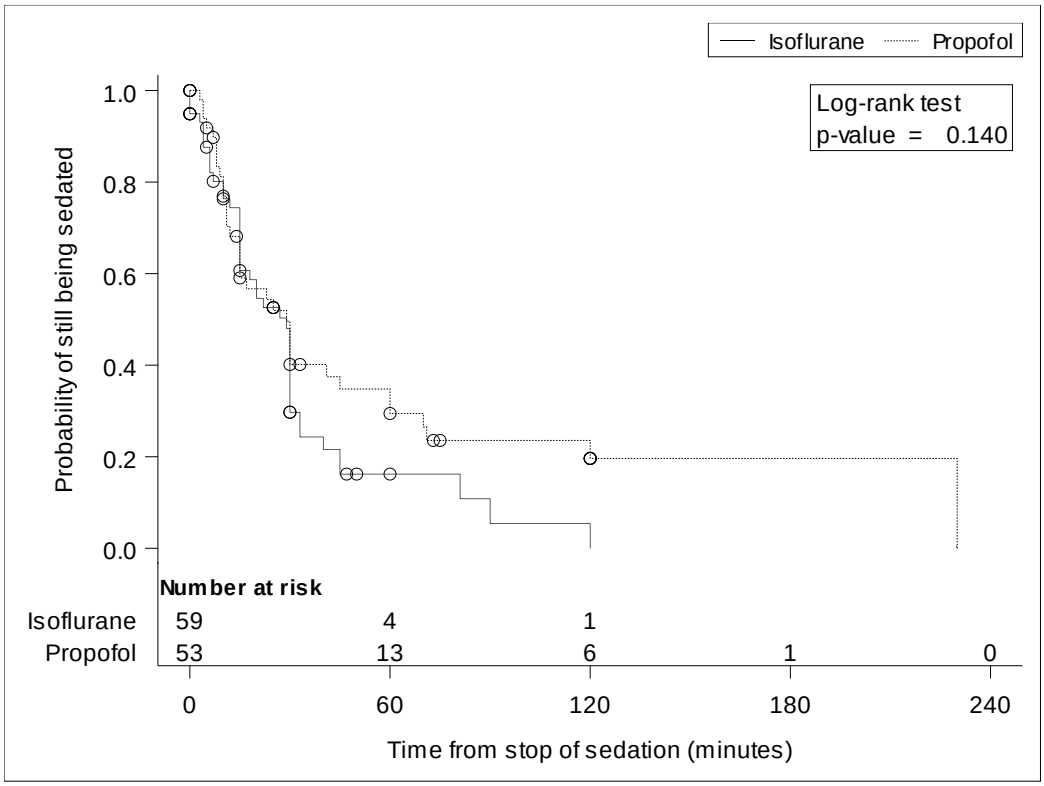

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

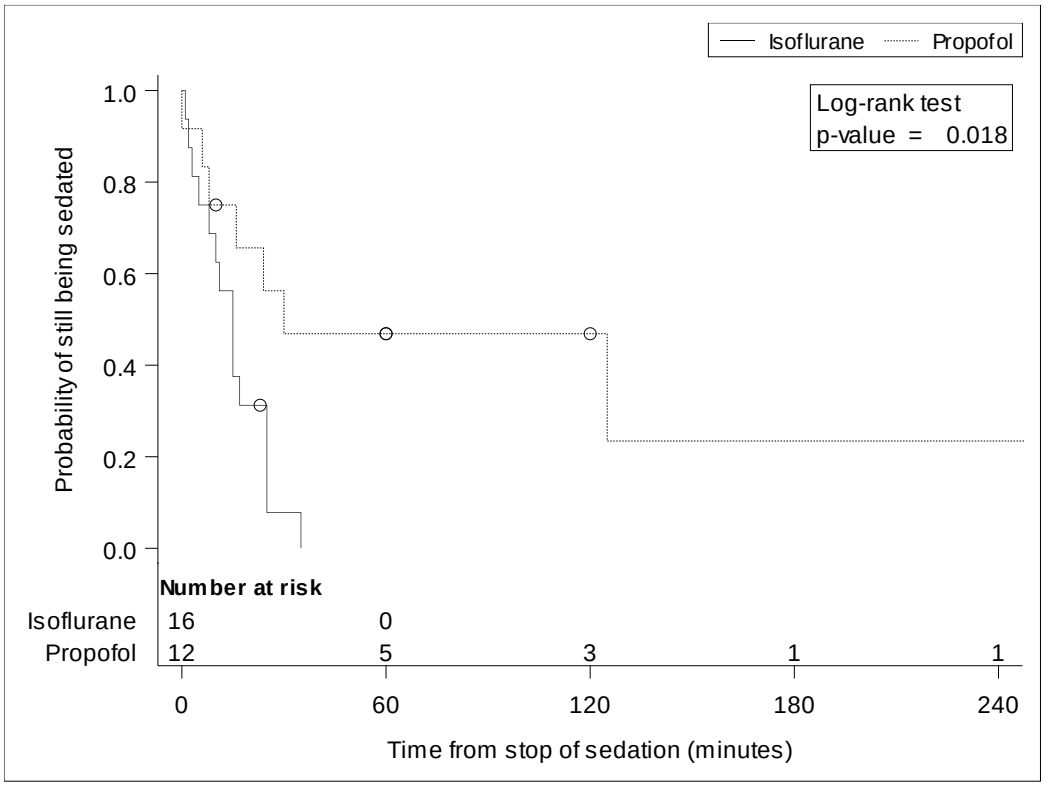

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erwachen zum Zeitpunkt 48 h, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Morbidität: Schmerz

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Schmerz, BPS-Gesamtscore aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
BPS-Gesamtscore, Vor 24-Stunden-Aufwachtest - Altersgruppe[1]							
18−64 Jahre	68	3,41 (0,119)	70	3,48 (0,117)	−0,06 [−0,27; 0,15] 0,5624	−0,10 [−0,43; 0,24]	**0,5967**
65−84 Jahre	78	3,67 (0,115)	74	3,59 (0,116)	0,08 [−0,12; 0,29] 0,4078	0,13 [−0,18; 0,45]	
BPS-Gesamtscore, Vor 24-Stunden-Aufwachtest - Geschlecht							
Weiblich	46	3,45 (0,132)	53	3,59 (0,128)	−0,15 [−0,40; 0,10] 0,2503	−0,23 [−0,63; 0,17]	**0,1032**
Männlich	104	3,60 (0,112)	98	3,49 (0,113)	0,11 [−0,07; 0,28] 0,2234	0,17 [−0,10; 0,45]	

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
BPS-Gesamtscore, Vor 24-Stunden-Aufwachtest - Art der Aufnahme							**0,0960**
Aufnahme als Notfall	98	3,59 (0,113)	98	3,47 (0,113)	0,12 [−0,06; 0,30] 0,1981	0,18 [−0,10; 0,46]	
Geplante Aufnahme	51	3,49 (0,138)	53	3,63 (0,136)	−0,14 [−0,39; 0,10] 0,2569	−0,22 [−0,61; 0,17]	
BPS-Gesamtscore, Nach 24-Stunden-Aufwachtest - Altersgruppe[1]							**0,1688**
18−64 Jahre	29	3,34 (0,192)	31	3,87 (0,186)	−0,53 [−0,97; −0,09] 0,0196	−0,60 [−1,12; −0,08]	
65−84 Jahre	44	3,67 (0,162)	36	3,66 (0,175)	0,01 [−0,37; 0,40] 0,9395	0,02 [−0,42; 0,46]	
BPS-Gesamtscore, Nach 24-Stunden-Aufwachtest - Geschlecht							**0,5528**
Weiblich	22	3,67 (0,214)	27	3,94 (0,198)	−0,27 [−0,76; 0,22] 0,2804	−0,31 [−0,87; 0,26]	
Männlich	52	3,50 (0,162)	44	3,59 (0,170)	−0,08 [−0,44; 0,27] 0,6370	−0,10 [−0,50; 0,31]	
BPS-Gesamtscore, Nach 24-Stunden-Aufwachtest - Art der Aufnahme							**0,6184**
Aufnahme als Notfall	60	3,54 (0,152)	59	3,75 (0,151)	−0,21 [−0,52; 0,11] 0,1988	−0,24 [−0,60; 0,13]	
Geplante Aufnahme	14	3,54 (0,265)	12	3,56 (0,279)	−0,01 [−0,71; 0,68] 0,9690	−0,02 [−0,79; 0,76]	
BPS-Gesamtscore, Gesamter Sedierungszeitraum - Altersgruppe[1]							**0,4917**
18−64 Jahre	68	3,43 (0,121)	70	3,55 (0,120)	−0,12 [−0,31; 0,07] 0,2041	−0,22 [−0,55; 0,12]	
65−84 Jahre	78	3,66 (0,118)	74	3,63 (0,119)	0,02 [−0,15; 0,21] 0,7834	0,04 [−0,27; 0,36]	
BPS-Gesamtscore, Gesamter Sedierungszeitraum - Geschlecht							**0,1610**
Weiblich	46	3,49 (0,131)	53	3,66 (0,128)	−0,16 [−0,39; 0,06] 0,1529	−0,29 [−0,68; 0,11]	
Männlich	104	3,58 (0,116)	98	3,55 (0,117)	0,03 [−0,12; 0,19] 0,6793	0,06 [−0,22; 0,33]	
BPS-Gesamtscore, Gesamter Sedierungszeitraum - Art der Aufnahme							0,5436
Aufnahme als Notfall	98	3,57 (0,115)	98	3,57 (0,115)	−0,00 [−0,16; 0,16] 0,9778	−0,00 [−0,28; 0,28]	
Geplante Aufnahme	51	3,52 (0,136)	53	3,61 (0,134)	−0,09 [−0,31; 0,13] 0,4385	−0,15 [−0,54; 0,23]	

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population. Die Berechnung der Schätzer und der p-Werte erfolgte durch ein gemischtes Modell. [1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.							
BPS: Behavioral Pain Scale; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g							

Morbidität: Zusätzliche Medikamentengabe

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, Vor 24-Stunden-Aufwachtest - Altersgruppe[1]							**0,6362**
18−64 Jahre	66	0,27 (0,058)	67	0,39 (0,058)	−0,12 [−0,21; −0,03] 0,0093	−0,45 [−0,80; −0,11]	
65−84 Jahre	76	0,20 (0,057)	72	0,27 (0,057)	−0,06 [−0,15; 0,02] 0,1293	−0,25 [−0,57; 0,07]	
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, Vor 24-Stunden-Aufwachtest - Geschlecht							**0,5897**
Weiblich	45	0,20 (0,063)	51	0,32 (0,061)	−0,12 [−0,22; −0,01] 0,0326	−0,44 [−0,84; −0,03]	
Männlich	101	0,24 (0,055)	94	0,32 (0,056)	−0,08 [−0,16; −0,01] 0,0337	−0,31 [−0,59; −0,02]	
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, Vor 24-Stunden-Aufwachtest - Art der Aufnahme							**0,9893**
Aufnahme als Notfall	96	0,23 (0,055)	93	0,33 (0,055)	−0,09 [−0,17; −0,02] 0,0168	−0,35 [−0,64; −0,06]	
Geplante Aufnahme	49	0,22 (0,065)	52	0,31 (0,064)	−0,09 [−0,20; 0,01] 0,0833	−0,34 [−0,74; 0,05]	
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, Nach 24-Stunden-Aufwachtest - Altersgruppe[1]							**0,1739**
18−64 Jahre	40	0,26 (0,058)	43	0,38 (0,056)	−0,12 [−0,24; 0,01] 0,0709	−0,40 [−0,83; 0,04]	

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
65−84 Jahre	55	0,18 (0,052)	46	0,22 (0,055)	−0,03 [−0,15; 0,08] 0,5826	−0,11 [−0,50; 0,28]	
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, Nach 24-Stunden-Aufwachtest - Geschlecht							
Weiblich	29	0,17 (0,067)	35	0,22 (0,063)	−0,05 [−0,19; 0,10] 0,5374	−0,15 [−0,65; 0,34]	**0,6696**
Männlich	67	0,24 (0,053)	59	0,33 (0,054)	−0,08 [−0,19; 0,02] 0,1101	−0,28 [−0,64; 0,07]	
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, Nach 24-Stunden-Aufwachtest - Art der Aufnahme							
Aufnahme als Notfall	79	0,23 (0,050)	79	0,29 (0,049)	−0,06 [−0,15; 0,03] 0,1954	−0,20 [−0,52; 0,11]	**0,8647**
Geplante Aufnahme	17	0,19 (0,086)	15	0,27 (0,088)	−0,08 [−0,30; 0,13] 0,4550	−0,26 [−0,96; 0,44]	
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, Gesamter Sedierungszeitraum - Altersgruppe[1]							
18−64 Jahre	66	0,26 (0,057)	67	0,38 (0,057)	−0,12 [−0,21; −0,03] 0,0101	−0,45 [−0,79; −0,10]	**0,7277**
65−84 Jahre	76	0,20 (0,056)	72	0,26 (0,056)	−0,07 [−0,15; 0,02] 0,1164	−0,26 [−0,58; 0,07]	
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, Gesamter Sedierungszeitraum - Geschlecht							
Weiblich	45	0,19 (0,062)	51	0,30 (0,061)	−0,11 [−0,22; 0,00] 0,0514	−0,40 [−0,80; 0,01]	**0,7488**
Männlich	101	0,24 (0,055)	94	0,32 (0,055)	−0,09 [−0,16; −0,01] 0,0256	−0,32 [−0,60; −0,04]	
Dosisintensität der Opiate-Analgetika während der Studiensedierung, Gesamter Sedierungszeitraum - Art der Aufnahme							
Aufnahme als Notfall	96	0,23 (0,054)	93	0,32 (0,054)	−0,09 [−0,17; −0,02] 0,0182	−0,34 [−0,63; −0,06]	**0,9996**
Geplante Aufnahme	49	0,20 (0,064)	52	0,30 (0,063)	−0,09 [−0,20; 0,01] 0,0843	−0,34 [−0,74; 0,05]	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Die Berechnung der Schätzer und der p-Werte erfolgte durch ein gemischtes Modell.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inotropische/vasopressorische Agens aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran vs. Propofol				
Kategorie	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**p-Wert (Beh.)[1]**	**p-Wert (Int.)**
Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung - Altersgruppe[2]					
18 – 64 Jahre	1,07 [0,89; 1,28]	1,38 [0,55; 3,52]	0,05 [−0,09; 0,19]	0,5317	**n.b.**
65 – 84 Jahre	0,96 [0,84; 1,10]	0,74 [0,24; 2,17]	−0,03 [−0,14; 0,08]	0,5988	
Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung - Geschlecht					
Weiblich	0,94 [0,73; 1,16]	0,74 [0,25; 2,18]	−0,05 [−0,23; 0,11]	0,6156	**n.b.**
Männlich	1,03 [0,92; 1,17]	1,27 [0,53; 3,07]	0,03 [−0,07; 0,13]	0,5991	
Inotropisches/vasopressorisches Agens während der Sedierung - Art der Aufnahme					
Aufnahme als Notfall	1,00 [0,89; 1,13]	1,00 [0,40; 2,49]	0,00 [−0,10; 0,10]	n.b.	**n.b.**
Geplante Aufnahme	1,01 [0,81; 1,26]	1,06 [0,38; 3,00]	0,01 [−0,16; 0,18]	0,9219	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
[1] p-Wert aus dem Modell für die Risikodifferenz.
[2] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Beh.: Behandlung; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

Morbidität: Rescue-Therapie zur Sedierung

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Rescue-Therapie zur Sedierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran vs. Propofol				
Kategorie	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**p-Wert (Beh.)[1]**	**p-Wert (Int.)**
Mindestens eine Rescue-Therapie - Altersgruppe[2]					
18 – 64 Jahre	0,59 [0,24; 1,31]	0,53 [0,18; 1,49]	−0,08 [−0,21; 0,04]	0,2434	**n.b.**
65 – 84 Jahre	1,05 [0,44; 2,72]	1,06 [0,36; 3,16]	0,01 [−0,11; 0,12]	0,9287	
Mindestens eine Rescue-Therapie - Geschlecht					
Weiblich	0,77 [0,27; 2,05]	0,73 [0,20; 2,56]	−0,04 [−0,19; 0,11]	0,6398	**n.b.**
Männlich	0,75 [0,34; 1,57]	0,72 [0,29; 1,76]	−0,04 [−0,14; 0,06]	0,5308	
Mindestens eine Rescue-Therapie - Art der Aufnahme					
Aufnahme als Notfall	0,84 [0,44; 1,58]	0,81 [0,36; 1,80]	−0,03 [−0,14; 0,08]	0,6822	**n.b.**

	Isofluran vs. Propofol				
Kategorie	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**p-Wert (Beh.)[1]**	**p-Wert (Int.)**
Geplante Aufnahme	0,42 [0,05; 2,10]	0,39 [0,04; 2,56]	−0,06 [−0,17; 0,05]	0,2807	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. [1] p-Wert aus dem Modell für die Risikodifferenz. [2] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.					
Beh.: Behandlung; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko					

Morbidität: Atmung während der Sedierung

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Fähigkeit zur erfolgreichen Atmung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran vs. Propofol				
Kategorie	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**p-Wert (Beh.)[1]**	**p-Wert (Int.)**
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts, Tag 1 - Altersgruppe[2]					**n.b.**
18 – 64 Jahre	n.b.	1,30 [0,69; 2,43]	0,06 [−0,09; 0,21]	n.b.	
65 – 84 Jahre	n.b.	1,38 [0,77; 2,46]	0,08 [−0,06; 0,22]	n.b.	
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts, Tag 1 - Geschlecht					**0,9568**
Weiblich	1,19 [0,83; 1,73]	1,41 [0,69; 2,87]	0,08 [−0,09; 0,26]	0,3450	
Männlich	1,21 [0,90; 1,63]	1,39 [0,84; 2,32]	0,08 [−0,04; 0,20]	0,2097	
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts, Tag 1 - Art der Aufnahme					**0,3389**
Aufnahme als Notfall	1,10 [0,84; 1,43]	1,20 [0,73; 1,99]	0,05 [−0,08; 0,17]	0,4763	
Geplante Aufnahme	1,44 [0,89; 2,32]	1,80 [0,85; 3,79]	0,14 [−0,03; 0,30]	0,1378	
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts, Tag 2 - Altersgruppe[2]					**n.b.**
18 – 64 Jahre	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
65 – 84 Jahre	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts, Tag 2 - Geschlecht					**n.b.**
Weiblich	n.b.[3]	1,18 [0,48; 2,88]	n.b.[3]	n.b.	
Männlich	n.b.	1,12 [0,60; 2,09]	n.b.	n.b.	
Erfolgreiche Atmung während der Sedierung, bewertet durch Modus des Beatmungsgeräts, Tag 2 - Art der Aufnahme					**n.b.**
Aufnahme als Notfall	n.b.[3]	1,16 [0,66; 2,03]	0,04 [−0,10; 0,17]	n.b.	

	Isofluran vs. Propofol				
Kategorie	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**p-Wert (Beh.)[1]**	**p-Wert (Int.)**
Geplante Aufnahme	n.b.	1,05 [0,30; 3,73]	0,01 [−0,28; 0,31]	n.b.	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Statistisches Modell: Verallgemeinertes linearen Modell mit gemischten Effekten und Messwiederholungen. Anzahl Patienten und Patienten mit Ereignissen sind aus Gründen der Modellwahl nicht gegeben. [1] p-Wert aus dem Modell für das Relative Risiko. [2] Die Altersgruppe '≥85 Jahre' wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt. [3] Modell ist nicht konvergiert.					
Beh.: Behandlung; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko					

Morbidität: Beatmung

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**p-Wert (Int.)**
Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage) - Altersgruppe[1]								
18 – 64 Jahre	41	39 (95,1)	1,85 [1,02; 2,20]	43	39 (90,7)	2,16 [1,65; 3,75]	1,21 [0,77; 1,92] 0,4101	**0,2866**
65 – 84 Jahre	47	44 (93,6)	2,78 [1,88; 4,09]	45	43 (95,6)	1,93 [0,97; 2,11]	0,86 [0,55; 1,33] 0,4861	
Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage) - Geschlecht								
Weiblich	24	23 (95,8)	2,76 [1,02; 5,47]	30	28 (93,3)	2,73 [1,65; 6,90]	1,20 [0,69; 2,11] 0,5179	**0,4412**
Männlich	67	63 (94,0)	1,99 [1,78; 2,73]	62	57 (91,9)	1,96 [1,25; 2,16]	0,92 [0,64; 1,34] 0,6716	
Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage) - Art der Aufnahme								
Aufnahme als Notfall	51	46 (90,2)	3,43 [2,08; 5,47]	57	51 (89,5)	2,78 [2,04; 4,12]	1,08 [0,71; 1,63] 0,7258	**0,1308**
Geplante Aufnahme	39	39 (100,0)	1,69 [0,82; 1,86]	35	34 (97,1)	0,87 [0,80; 1,25]	0,66 [0,41; 1,07] 0,0890	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Die Berechnung der Hazard Ratios und der p-Werte erfolgte durch ein Cox-Modell.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall

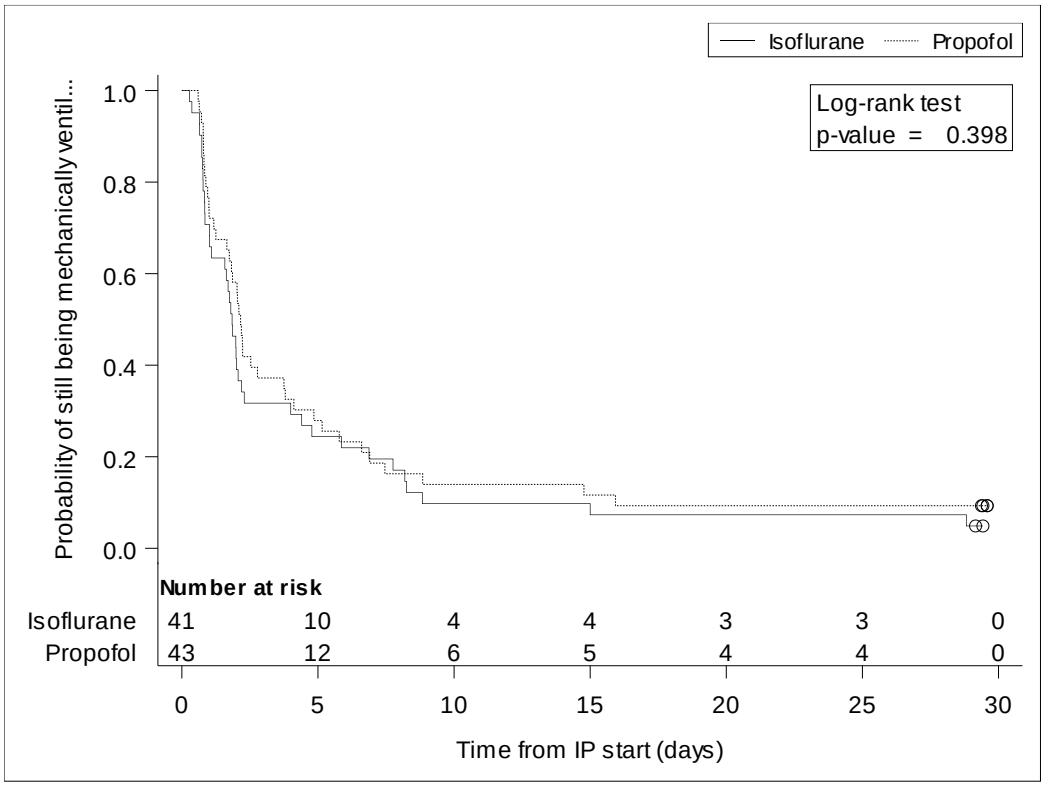

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

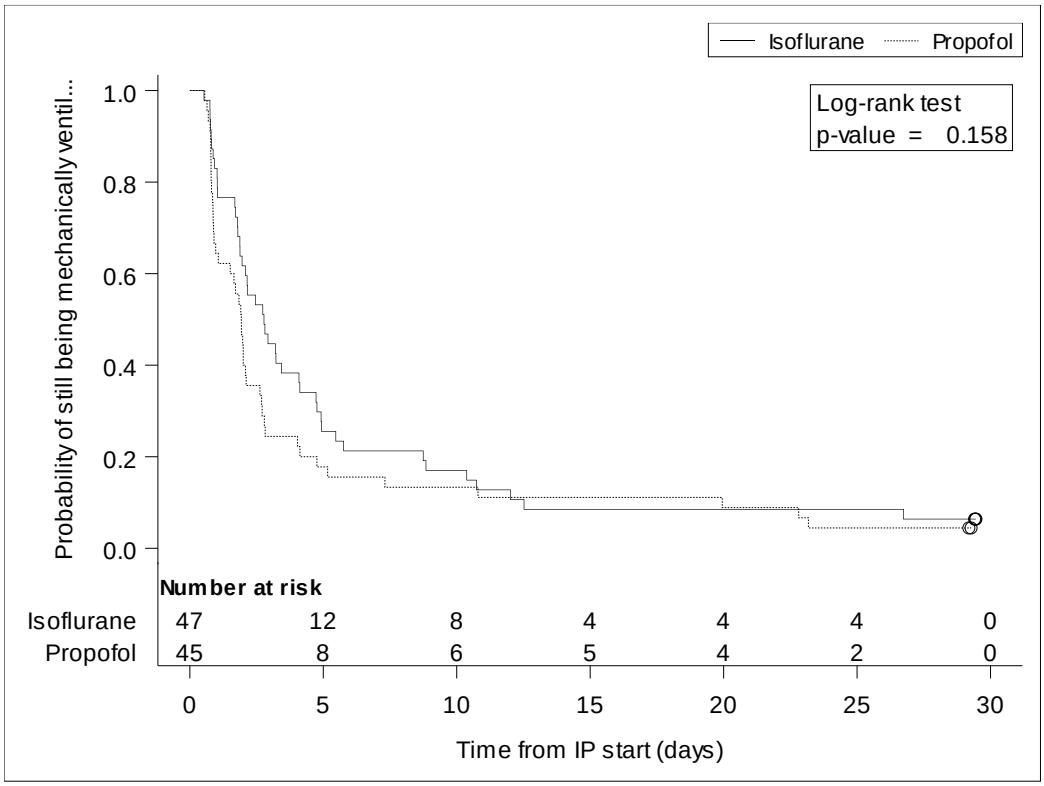

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Altersgruppe 64 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

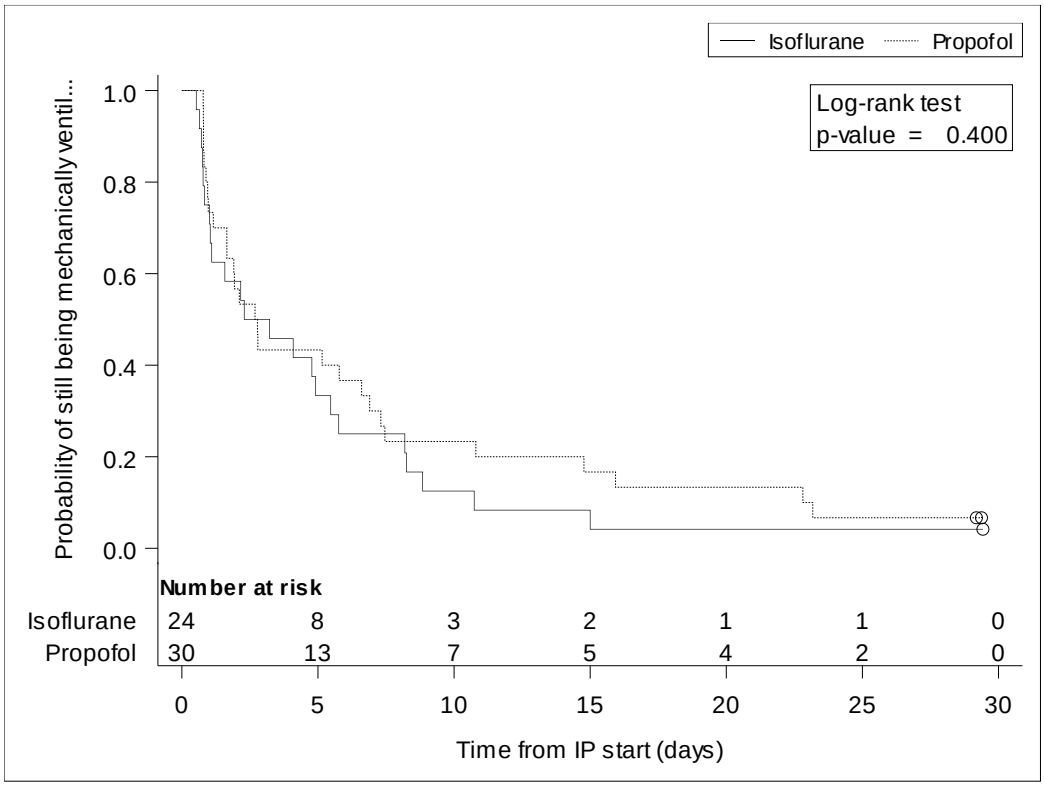

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

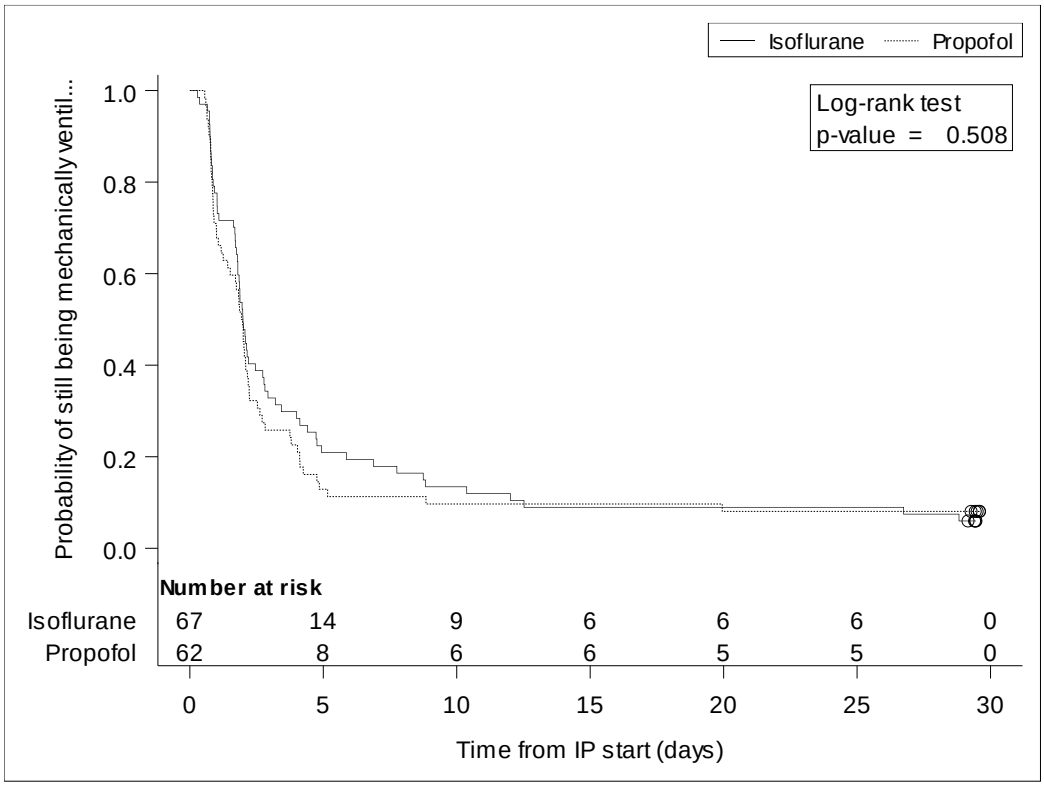

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

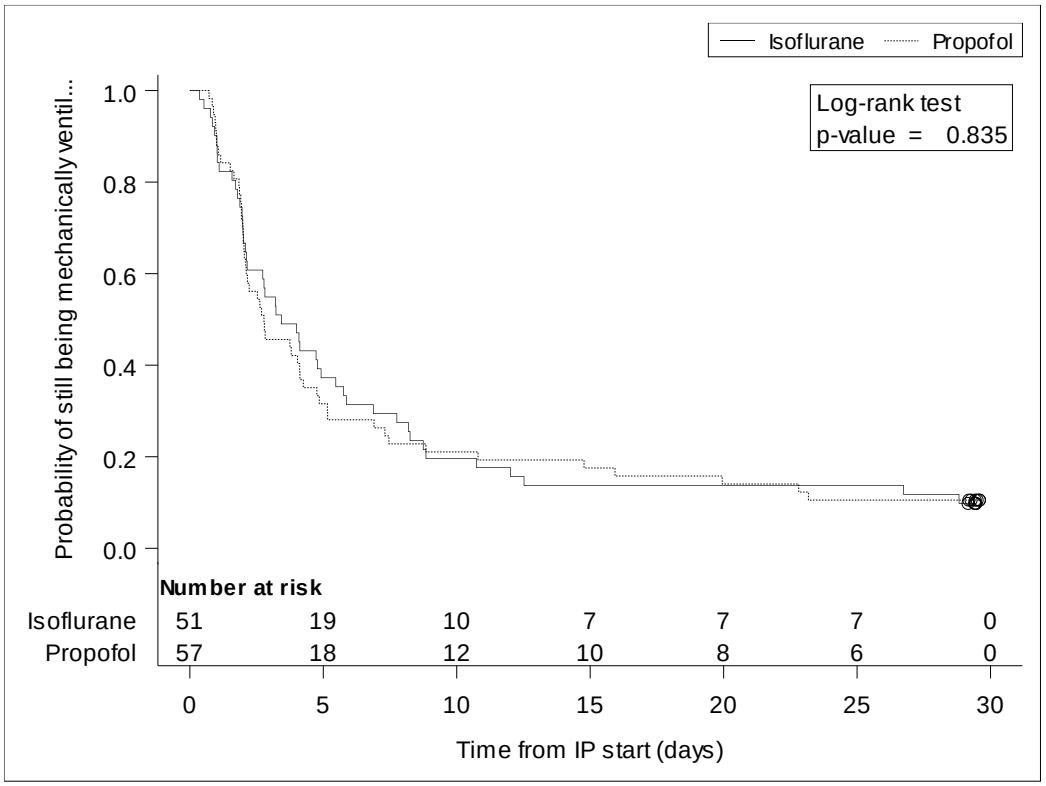

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

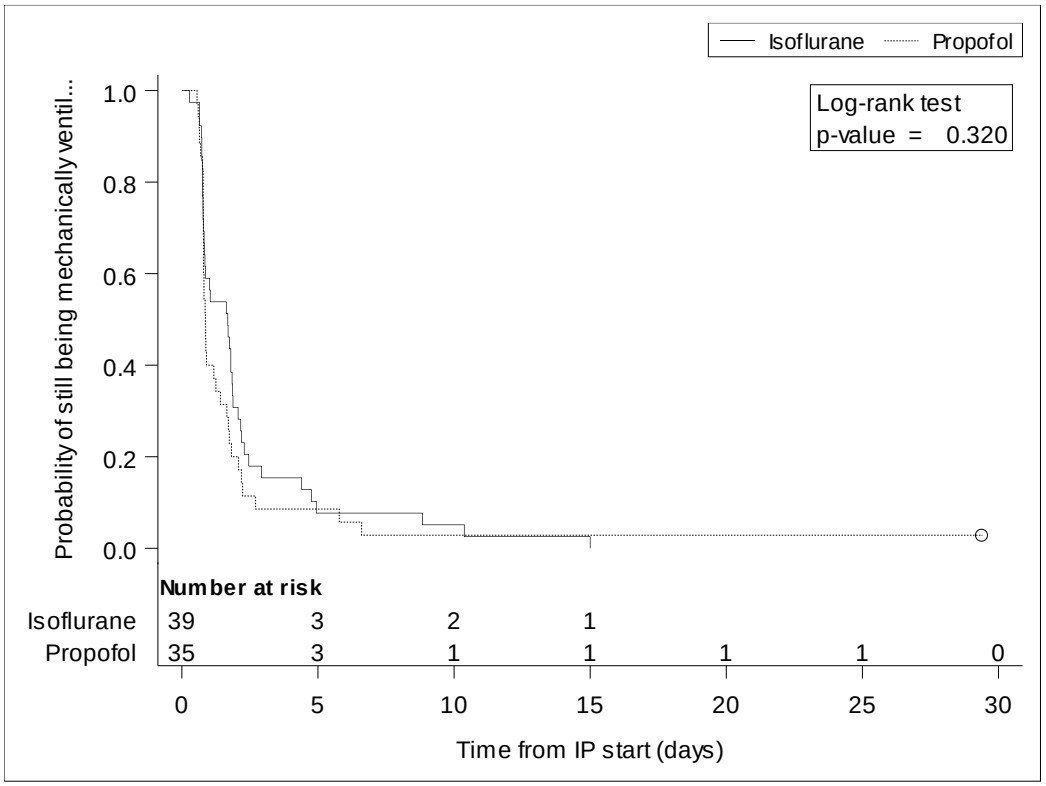

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Dauer der ersten mechanischen Beatmungsepisode, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil beatmungsfreier Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Anteil beatmungsfreie Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung - Altersgruppe[1]							
18−64 Jahre	52	58,21 (7,287)	52	56,02 (7,124)	2,19 [−11,94; 16,31] 0,7606	0,06 [−0,33; 0,44]	**0,2583**
65−84 Jahre	62	49,63 (6,809)	65	51,81 (6,804)	−2,18 [−14,89; 10,54] 0,7359	−0,06 [−0,41; 0,29]	
Anteil beatmungsfreie Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung - Geschlecht							
Weiblich	31	59,20 (8,258)	43	50,66 (7,503)	8,54 [−8,49; 25,56] 0,3242	0,23 [−0,23; 0,69]	**0,3426**
Männlich	86	51,38 (6,376)	80	52,75 (6,373)	−1,37 [−12,66; 9,92] 0,8113	−0,04 [−0,34; 0,27]	
Anteil beatmungsfreie Tage in den 30 Tagen nach Randomisierung - Art der Aufnahme							
Aufnahme als Notfall	74	46,60 (5,931)	79	50,51 (5,825)	−3,90 [−15,48; 7,68] 0,5073	−0,11 [−0,42; 0,21]	**0,1547**
Geplante Aufnahme	42	70,49 (7,632)	44	60,45 (7,512)	10,04 [−5,29; 25,37] 0,1983	0,28 [−0,15; 0,70]	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Die Berechnung der Schätzer und der p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g

Morbidität: Organversagen

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im SOFA Score im Vergleich zu Baseline aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline (LOCF), Mittelwert - Altersgruppe[1]									
18−64 Jahre	41	8,76 (4,158)	−1,48 (0,709)	45	9,18 (3,839)	−1,57 (0,682)	0,10 [−1,27; 1,46] 0,8911	-	**0,5600**
65−84 Jahre	44	9,20 (4,202)	−1,28 (0,681)	49	10,20 (3,786)	−1,03 (0,671)	−0,25 [−1,57; 1,06] 0,7034	-	

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline (LOCF), Mittelwert - Geschlecht									
Weiblich	25	8,28 (4,988)	−0,74 (0,795)	38	10,00 (3,385)	−1,00 (0,704)	0,27 [−1,37; 1,90] 0,7501	-	**0,5454**
Männlich	63	9,19 (3,801)	−1,59 (0,627)	62	9,50 (3,962)	−1,23 (0,621)	−0,35 [−1,50; 0,79] 0,5438	-	
Veränderung im SOFA-Score im Vergleich zu Baseline (LOCF), Mittelwert - Art der Aufnahme									
Aufnahme als Notfall	52	10,31 (3,501)	−1,14 (0,637)	65	10,95 (2,875)	−1,38 (0,617)	0,24 [−0,94; 1,43] 0,6844	-	**0,2471**
Geplante Aufnahme	35	6,97 (4,342)	−1,77 (0,766)	35	7,34 (4,065)	−0,89 (0,754)	−0,88 [−2,38; 0,62] 0,2490	-	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Die Berechnung der Schätzer und der p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell mit Meßwiederholungen.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Morbidität: Delir

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tage ohne Delir aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran vs. Propofol				
Kategorie	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**p-Wert (Beh.)[1]**	**p-Wert (Int.)**
Tage ohne Delir (LOCF) - Altersgruppe[2]					**n.b.**
18 – 64 Jahre	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
65 – 84 Jahre	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
Tage ohne Delir (LOCF) - Geschlecht					**n.b.**
Weiblich	n.b.[3]	2,03 [0,70; 5,91]	0,08 [−0,03; 0,20]	n.b.	
Männlich	n.b.	1,11 [0,60; 2,06]	0,02 [−0,07; 0,11]	n.b.	
Tage ohne Delir (LOCF) - Art der Aufnahme					**n.b.**
Aufnahme als Notfall	n.b.[3]	1,12 [0,61; 2,06]	0,02 [−0,07; 0,11]	n.b.	
Geplante Aufnahme	n.b.	2,47 [0,71; 8,63]	0,07 [−0,02; 0,17]	n.b.	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Statistisches Modell: Verallgemeinertes linearen Modell mit gemischten Effekten und Messwiederholungen.
Bei unbekanntem Deliriums-Status wegen Entlassung wurde mit LOCF imputiert. Wenn ein Patient auf der Intensivtherapiestation verstorben ist, wurde der Rest der sieben Tage als Tage mit Delir imputiert.
[1] p-Wert aus dem Modell für das Relative Risiko.
[2] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.
[3] Modell ist nicht konvergiert.

Beh.: Behandlung; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

Morbidität: Koma

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im Koma-Status gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS) aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Veränderung im Koma-Status, gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 24 Stunden - Altersgruppe[1]									
18−64 Jahre	42	5,45 (4,104)	3,62 (0,888)	40	5,67 (4,135)	4,07 (0,901)	−0,46 [−2,43; 1,51] 0,6476	−0,10 [−0,53; 0,33]	**0,3391**
65−84 Jahre	47	5,49 (3,994)	2,51 (0,856)	47	4,91 (3,855)	4,16 (0,854)	−1,65 [−3,49; 0,20] 0,0803	−0,36 [−0,77; 0,05]	
Veränderung im Koma-Status, gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 24 Stunden - Geschlecht									
Weiblich	25	6,36 (4,545)	3,10 (1,055)	29	4,79 (3,458)	4,01 (0,997)	−0,92 [−3,40; 1,56] 0,4662	−0,20 [−0,73; 0,34]	**0,9337**
Männlich	66	5,24 (3,926)	3,17 (0,778)	62	5,65 (4,323)	4,22 (0,784)	−1,04 [−2,64; 0,55] 0,1991	−0,23 [−0,57; 0,12]	
Veränderung im Koma-Status, gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 24 Stunden - Art der Aufnahme									
Aufnahme als Notfall	55	6,25 (4,195)	2,52 (0,708)	56	5,82 (4,121)	2,65 (0,695)	−0,13 [−1,76; 1,51] 0,8786	−0,03 [−0,40; 0,34]	**0,0844**
Geplante Aufnahme	35	4,37 (3,789)	4,79 (0,897)	35	4,66 (3,933)	7,22 (0,904)	−2,43 [−4,48; −0,38] 0,0204	−0,55 [−1,03; −0,08]	
Veränderung im Koma-Status, gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 48 Stunden - Altersgruppe[1]									
18−64 Jahre	23	6,00 (4,945)	2,00 (0,989)	23	6,70 (4,597)	2,36 (0,960)	−0,36 [−2,56; 1,85] 0,7489	−0,09 [−0,67; 0,49]	**0,7581**
65−84 Jahre	31	6,55 (4,596)	2,94 (0,910)	31	6,03 (4,629)	2,85 (0,883)	0,09 [−1,78; 1,97] 0,9216	0,02 [−0,47; 0,52]	
Veränderung im Koma-Status, gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 48 Stunden - Geschlecht									
Weiblich	11	6,00 (4,427)	1,30 (1,264)	21	5,38 (4,080)	2,37 (0,984)	−1,07 [−3,80; 1,66] 0,4399	−0,28 [−1,01; 0,45]	**0,4922**
Männlich	43	6,40 (4,826)	2,91 (0,842)	35	7,03 (4,944)	2,85 (0,858)	0,06 [−1,64; 1,75] 0,9473	0,02 [−0,43; 0,46]	
Veränderung im Koma-Status, gemessen durch den Glasgow Coma Score (GCS), 48 Stunden - Art der Aufnahme									
Aufnahme als Notfall	41	6,49 (4,637)	1,85 (0,741)	49	6,22 (4,584)	2,26 (0,681)	−0,40 [−1,91; 1,11] 0,5972	−0,11 [−0,53; 0,30]	**0,8932**

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**N**	**MS (SD) zu Baseline**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Geplante Aufnahme	13	5,77 (5,085)	5,17 (1,212)	7	7,71 (5,438)	5,32 (1,445)	−0,15 [−3,56; 3,26] 0,9307	−0,04 [−0,96; 0,88]	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Die Berechnung der Schätzer und der p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

GCS: Glasgow Coma Score; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges’ g

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tage ohne Koma aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran vs. Propofol				
Kategorie	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**p-Wert (Beh.)[1]**	**p-Wert (Int.)**
Tage ohne Koma (LOCF) - Altersgruppe[2]					
18 – 64 Jahre	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	**n.b.**
65 – 84 Jahre	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	
Tage ohne Koma (LOCF) - Geschlecht					
Weiblich	n.b.[3]	n.b.[3]	0,09 [−0,06; 0,24]	n.b.	**n.b.**
Männlich	n.b.	n.b.	0,02 [−0,07; 0,12]	n.b.	
Tage ohne Koma (LOCF) - Art der Aufnahme					
Aufnahme als Notfall	n.b.[3]	1,06 [0,62; 1,81]	0,01 [−0,10; 0,12]	n.b.	**n.b.**
Geplante Aufnahme	n.b.	2,97 [0,97; 9,12]	0,11 [0,00; 0,22]	n.b.	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Statistisches Modell: Verallgemeinertes linearen Modell mit gemischten Effekten und Messwiederholungen.
Bei unbekanntem Koma-Status wegen Entlassung wurde mit LOCF imputiert. Wenn ein Patient auf der Intensivtherapiestation verstorben ist, wurde der Rest der sieben Tage als Tage mit Koma imputiert.
[1] p-Wert aus dem Modell für das Relative Risiko.
[2] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.
[3] Modell ist nicht konvergiert.

Beh.: Behandlung; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko

Morbidität: Zeit bis zur Extubation

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**p-Wert (Int.)**
Zeit bis zur Extubation (Stunden) - Altersgruppe[1]								
18 – 64 Jahre	27	25 (92,6)	0,33 [0,15; 0,83]	30	28 (93,3)	1,08 [0,42; 1,78]	1,43 [0,80; 2,54] 0,2230	**0,4997**
65 – 84 Jahre	29	26 (89,7)	1,05 [0,20; 1,88]	34	32 (94,1)	0,52 [0,40; 0,83]	1,09 [0,61; 1,93] 0,7797	
Zeit bis zur Extubation (Stunden) - Geschlecht								
Weiblich	18	15 (83,3)	2,27 [0,37; 8,00]	22	21 (95,5)	0,65 [0,28; 2,17]	0,61 [0,29; 1,28] 0,1910	**0,0122**
Männlich	42	40 (95,2)	0,38 [0,17; 0,50]	45	42 (93,3)	0,67 [0,42; 1,17]	1,86 [1,17; 2,96] 0,0089	
Zeit bis zur Extubation (Stunden) - Art der Aufnahme								
Aufnahme als Notfall	27	24 (88,9)	0,58 [0,33; 1,35]	31	30 (96,8)	0,65 [0,42; 1,78]	0,89 [0,49; 1,63] 0,7103	**0,0910**
Geplante Aufnahme	32	30 (93,8)	0,33 [0,15; 1,20]	36	33 (91,7)	0,69 [0,32; 1,12]	1,81 [1,05; 3,12] 0,0319	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der ITT-Population.
Die Berechnung der Hazard Ratios und der p-Werte erfolgte durch ein Cox-Modell.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall

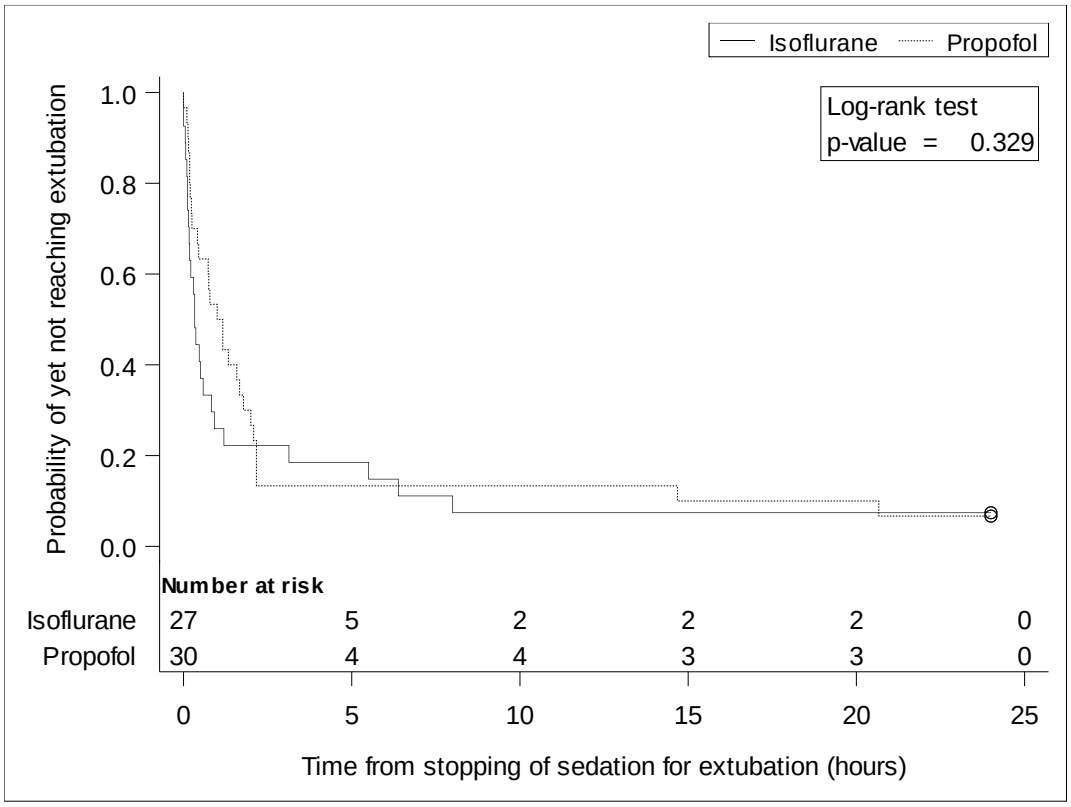

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

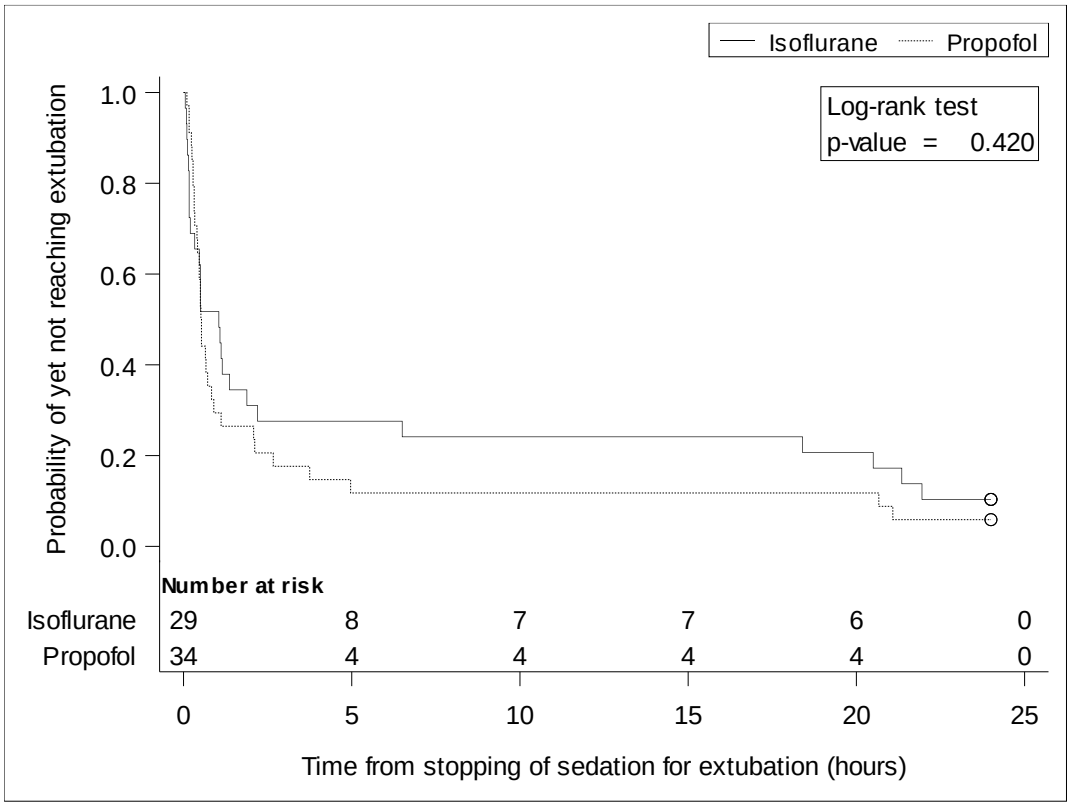

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Altersgruppe 65 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

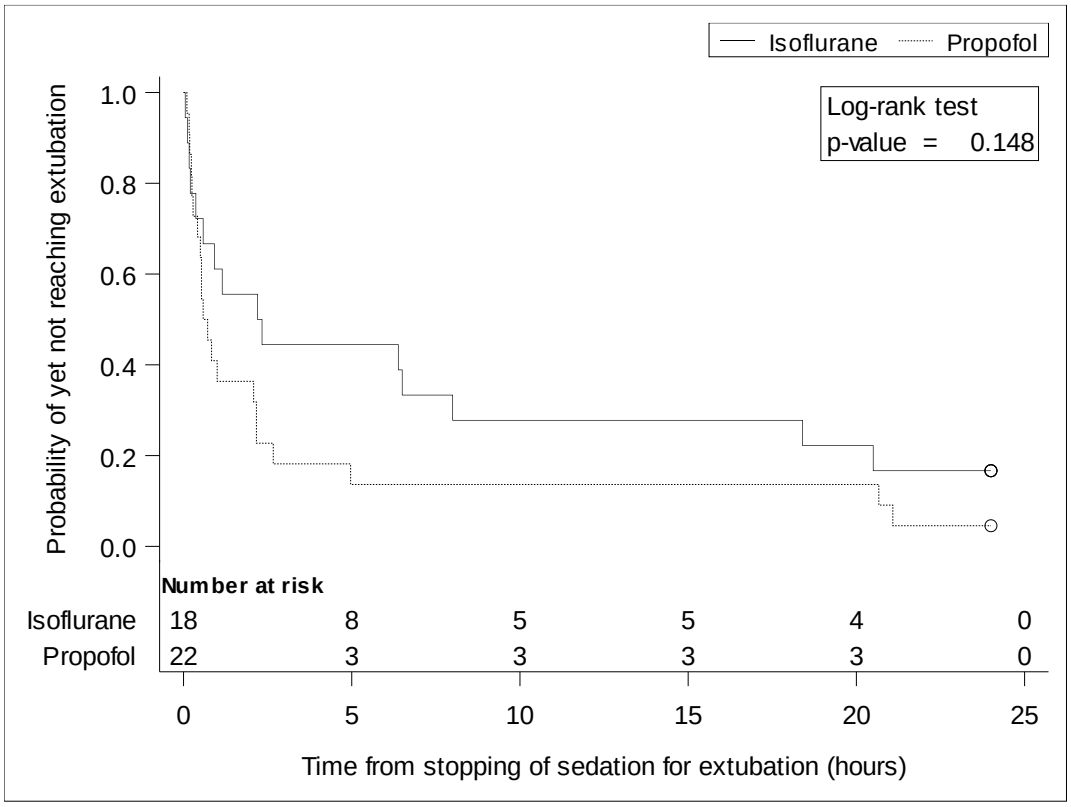

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

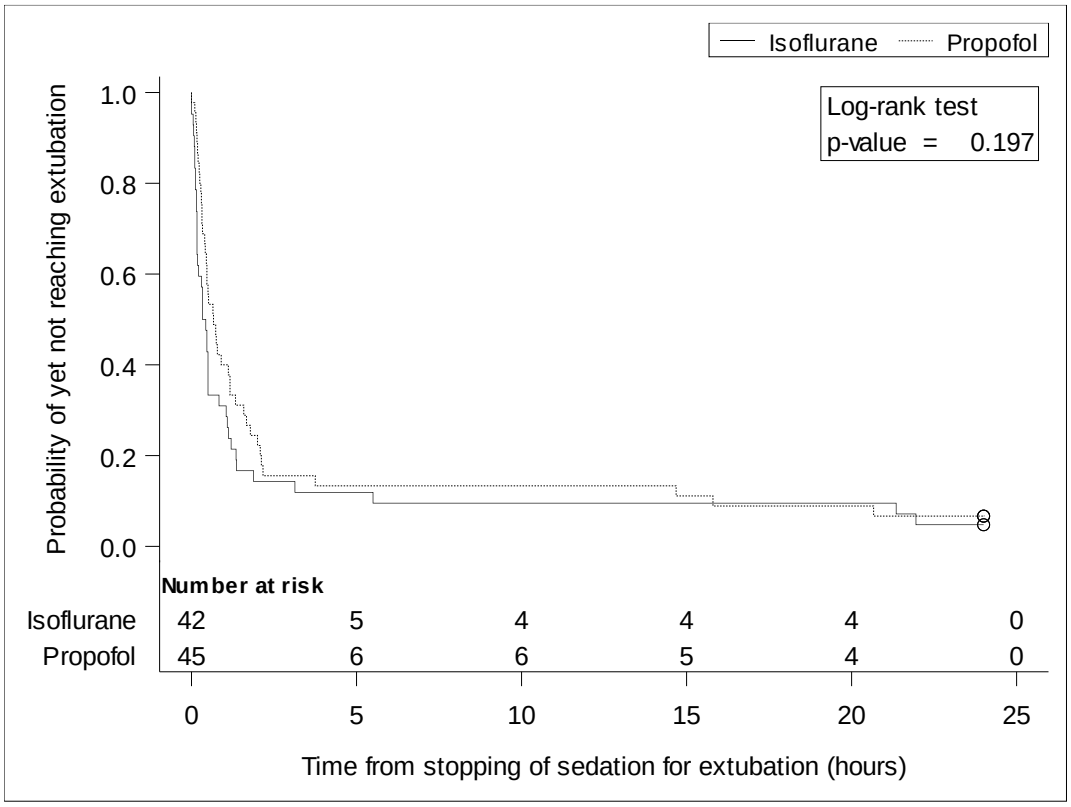

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

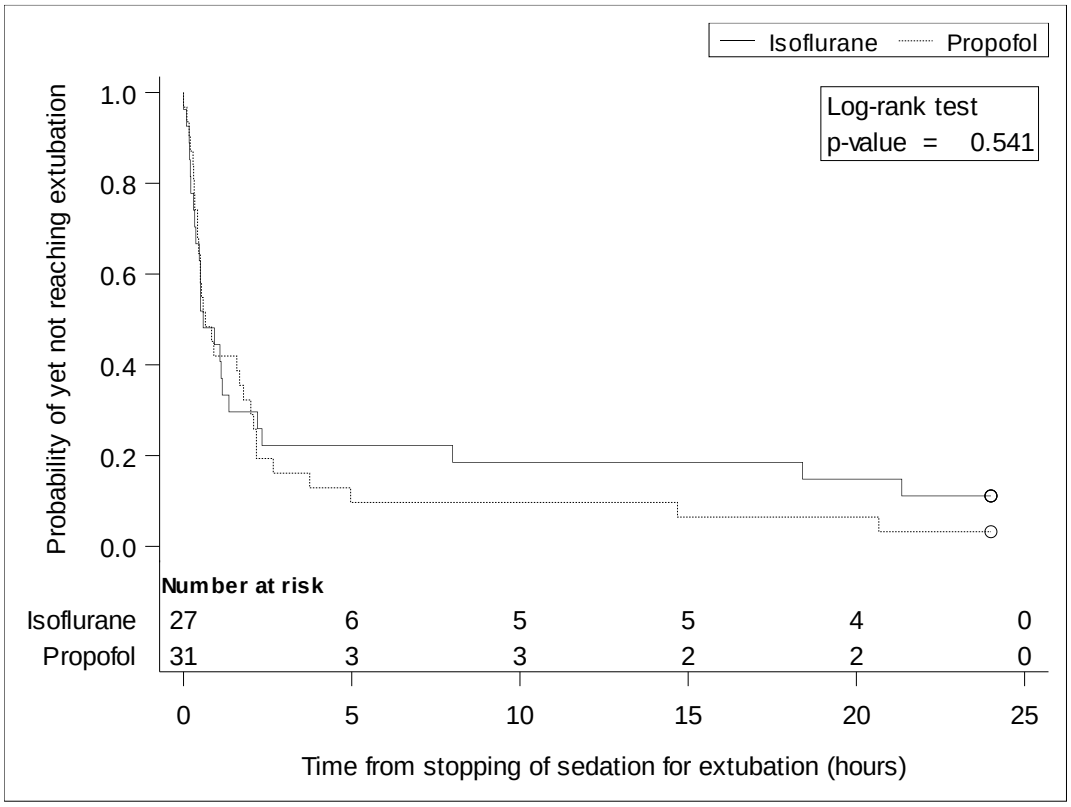

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

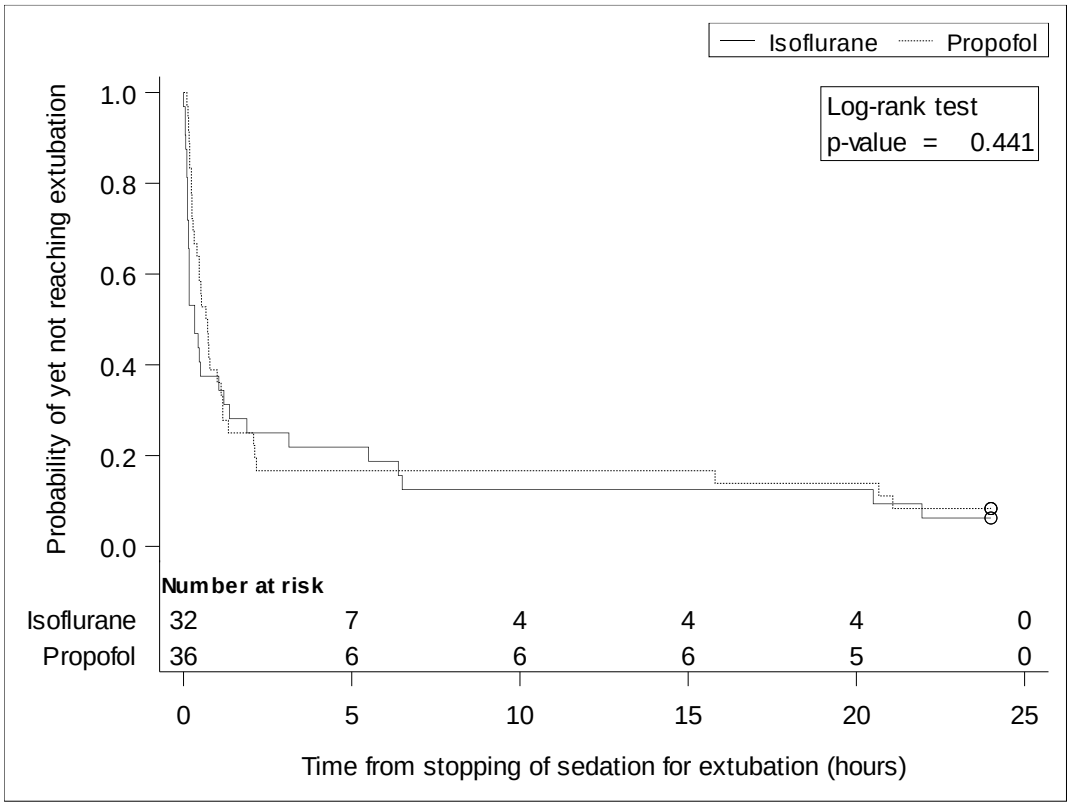

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Extubation, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Morbidität: Aufenthalt auf der Intensivtherapiestation

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran			Propofol			Isofluran vs. Propofol	
Kategorie	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**Hazard Ratio [95% KI] p-Wert**	**p-Wert (Int.)**
Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage) - Altersgruppe[1]								
18 – 64 Jahre	44	36 (81,8)	6,57 [4,53; 10,46]	47	32 (68,1)	13,46 [5,33; 20,21]	1,43 [0,87; 2,36] 0,1553	**0,3222**
65 – 84 Jahre	48	37 (77,1)	11,89 [6,58; 18,39]	52	40 (76,9)	8,89 [7,12; 16,33]	1,02 [0,65; 1,61] 0,9330	
Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage) - Geschlecht								
Weiblich	27	24 (88,9)	9,33 [4,14; 14,24]	36	25 (69,4)	10,08 [7,52; 20,21]	1,71 [0,96; 3,04] 0,0670	**0,1623**
Männlich	68	52 (76,5)	7,23 [6,21; 13,25]	66	49 (74,2)	8,55 [5,19; 18,31]	1,04 [0,70; 1,55] 0,8556	
Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation in den ersten 30 Tagen nach Randomisierung (Tage) - Art der Aufnahme								
Aufnahme als Notfall	54	40 (74,1)	14,16 [9,33; 18,52]	65	42 (64,6)	17,50 [10,45; 27,11]	1,23 [0,79; 1,92] 0,3633	**0,6439**
Geplante Aufnahme	40	35 (87,5)	4,73 [3,27; 5,31]	37	32 (86,5)	4,28 [4,10; 6,21]	1,05 [0,64; 1,72] 0,8421	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Die Berechnung der Hazard Ratios und der p-Werte erfolgte durch ein Cox-Modell.
[1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.

Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall

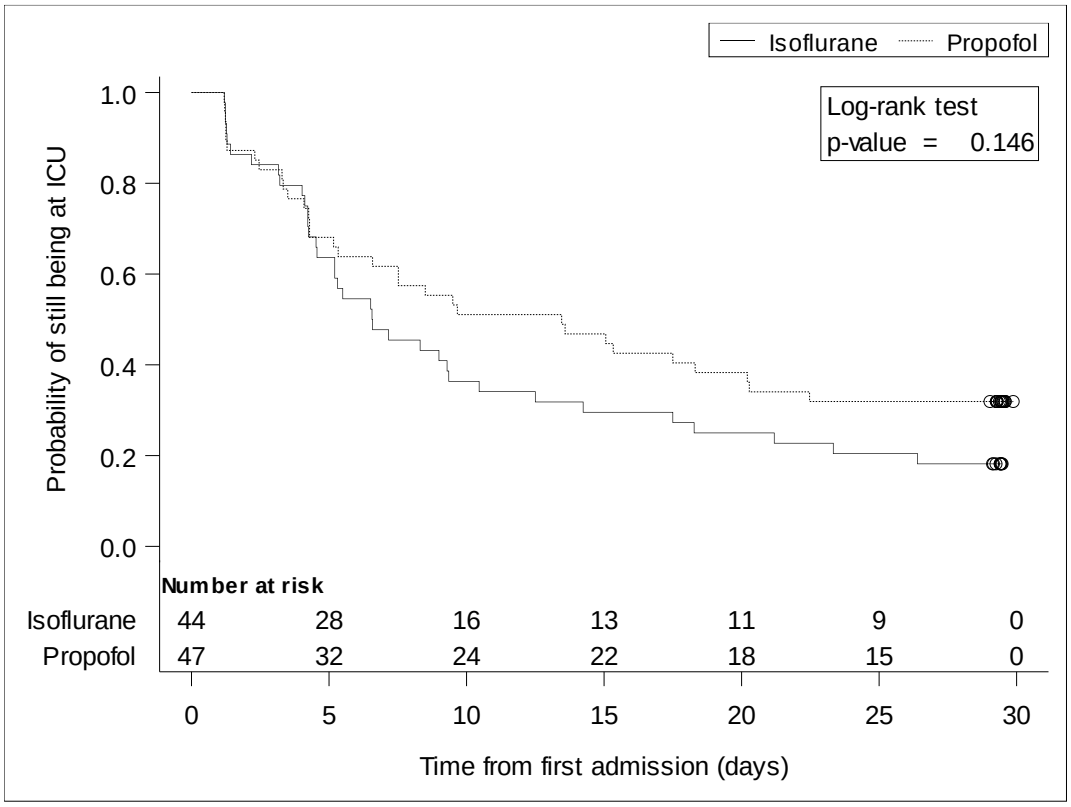

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Altersgruppe 18 – 64 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

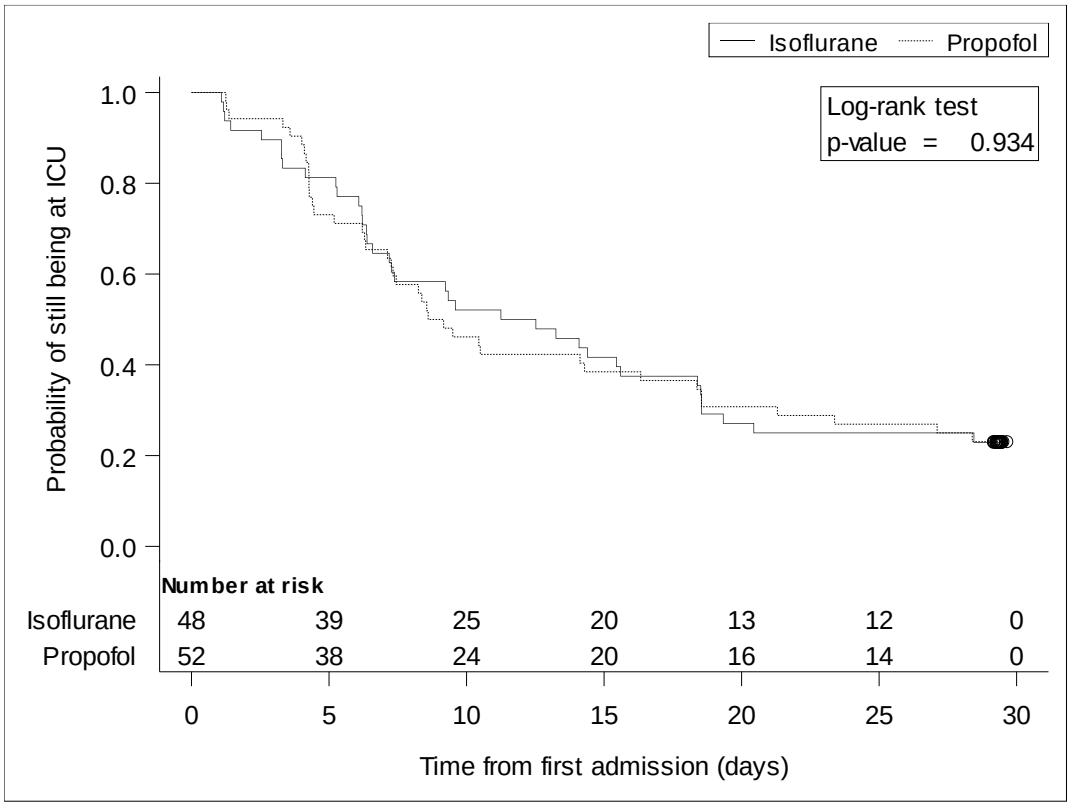

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Altersgruppe 65 – 84 Jahre, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

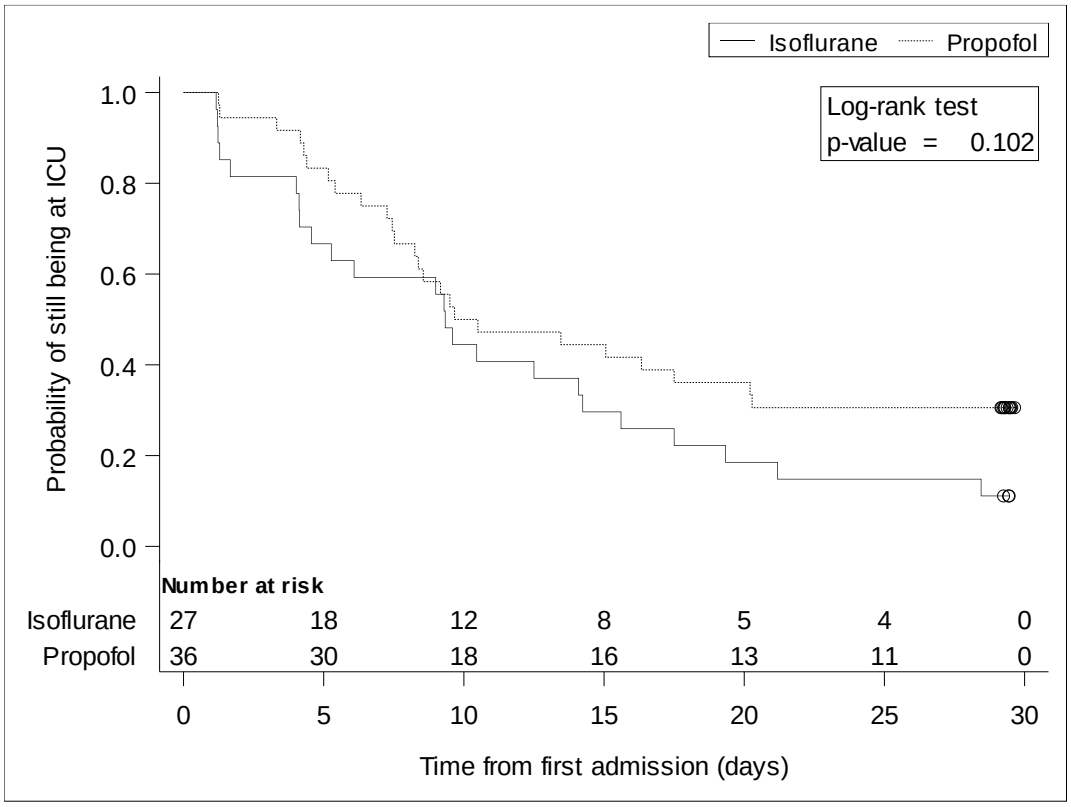

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Geschlecht Weiblich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

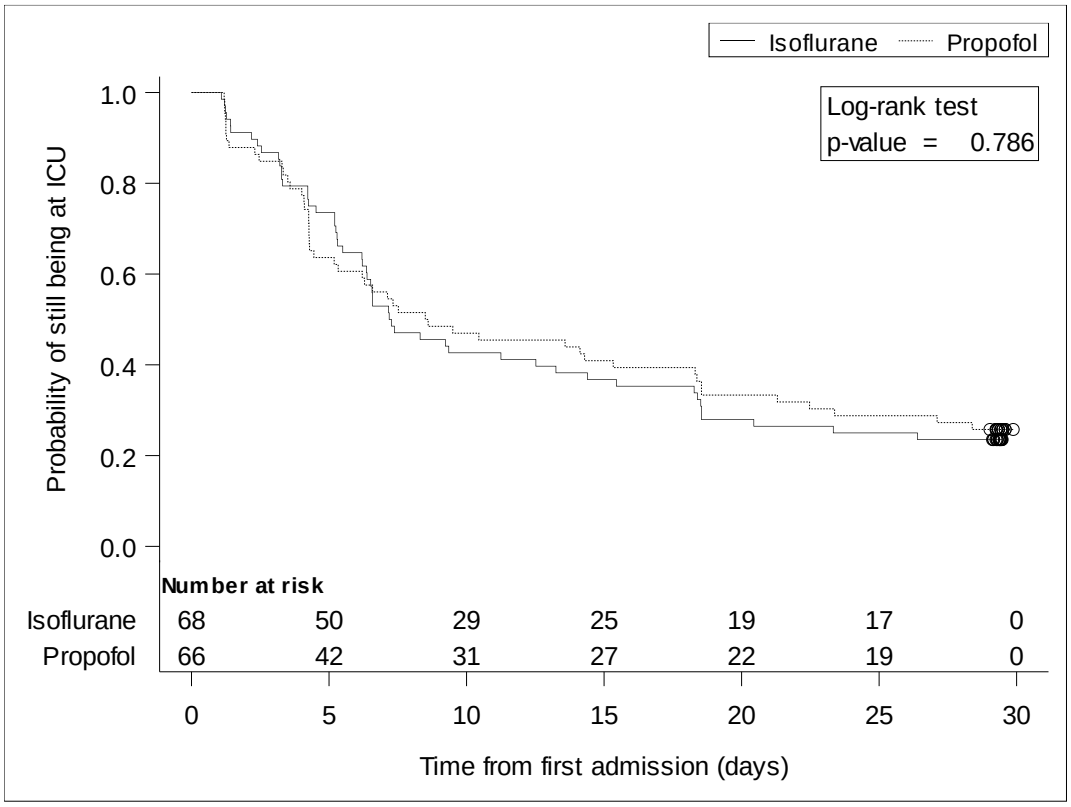

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Geschlecht Männlich, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

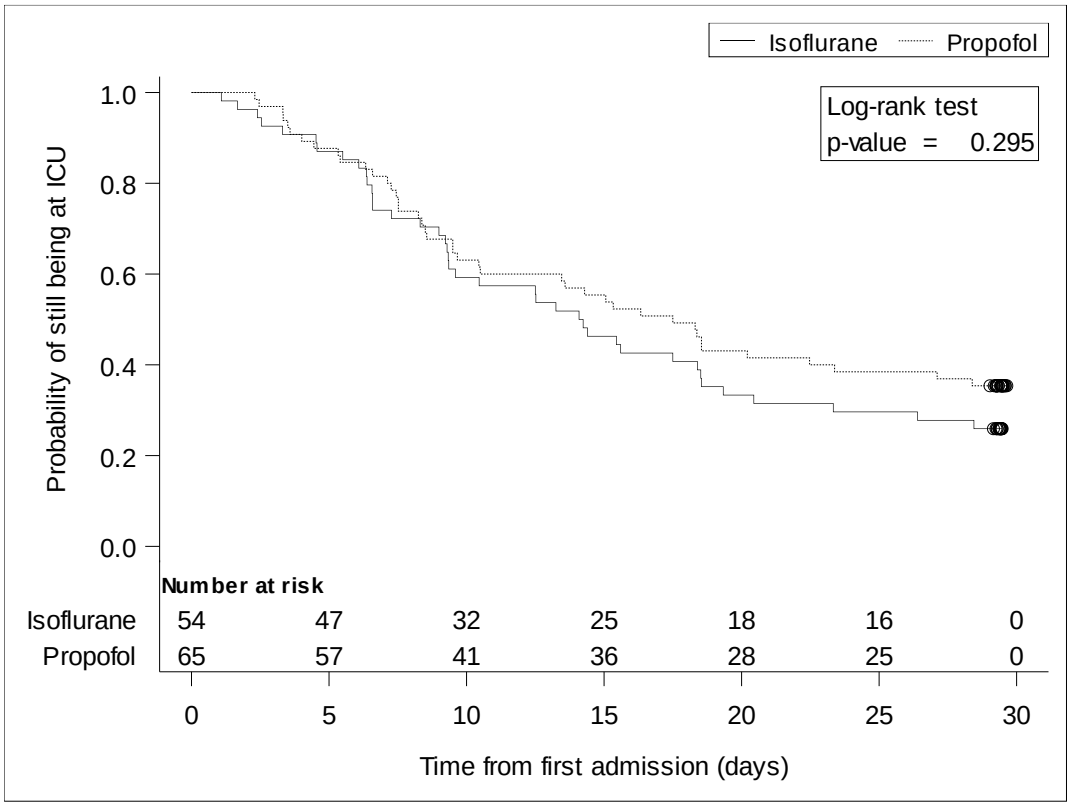

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Subgruppe Aufnahme als Notfall, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

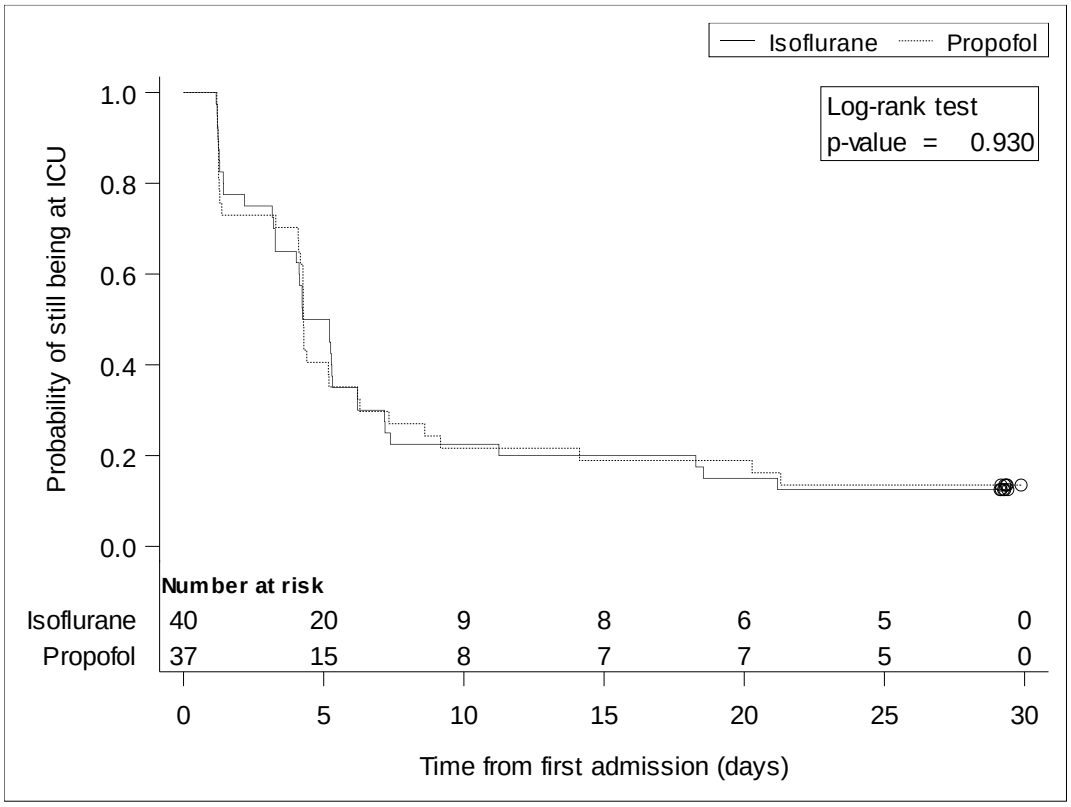

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivtherapiestation, Subgruppe Geplante Aufnahme, aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung - Altersgruppe[1]							
18−64 Jahre	53	45,23 (6,951)	55	39,02 (6,745)	6,21 [−6,69; 19,12] 0,3435	0,18 [−0,20; 0,56]	0,0421
65−84 Jahre	64	35,75 (6,504)	65	36,45 (6,558)	−0,70 [−12,42; 11,03] 0,9067	−0,02 [−0,37; 0,32]	
Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung - Geschlecht							
Weiblich	33	45,47 (7,756)	45	33,76 (7,118)	11,71 [−3,78; 27,20] 0,1377	0,34 [−0,11; 0,79]	0,2495
Männlich	87	38,81 (6,201)	81	38,13 (6,211)	0,68 [−9,81; 11,17] 0,8981	0,02 [−0,28; 0,32]	

	Isofluran		Propofol		Isofluran vs. Propofol		
Kategorie	**N**	**LS-MW (SE)**	**N**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95% KI] p-Wert**	**SMD [95% KI]**	**p-Wert (Int.)**
Anteil Tage ohne Intensivtherapiestation in den 30 Tagen nach Randomisierung - Art der Aufnahme							
Aufnahme als Notfall	77	34,08 (5,482)	82	31,88 (5,394)	2,20 [−8,26; 12,66] 0,6791	0,07 [−0,25; 0,38]	0,6304
Geplante Aufnahme	42	59,26 (7,092)	44	52,75 (6,985)	6,50 [−7,64; 20,65] 0,3656	0,19 [−0,23; 0,62]	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. Die Berechnung der Schätzer und der p-Wertes erfolgte durch ein gemischtes Modell. [1] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.							
Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (Least-Squares Mean); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung (standard deviation); SE: Standardfehler (standard error); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g							

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Jegliche unerwünschte Ereignisse aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran	Propofol	Isofluran vs. Propofol				
Kategorie	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**p-Wert (Beh.)[1]**	**p-Wert (Int.)**
Jegliches UE - Altersgruppe[2]							
18 – 64 Jahre	36/68 (52,9)	29/70 (41,4)	n.b.[3]	1,55 [0,77; 3,13]	0,12 [-0,05; 0,28]	n.b.[3]	**n.b.**[3]
65 – 84 Jahre	32/78 (41,0)	22/74 (29,7)	n.b.[3]	1,72 [0,85; 3,47]	0,12 [-0,02; 0,26]	n.b.[3]	
Jegliches UE - Geschlecht							
Weiblich	23/46 (50,0)	21/53 (39,6)	1,37 [0,90; 2,08]	1,53 [0,66; 3,56]	0,10 [-0,09; 0,30]	0,1399	**n.b.**
Männlich	48/104 (46,2)	32/98 (32,7)	1,40 [0,99; 1,98]	1,81 [0,99; 3,29]	0,15 [0,02; 0,28]	0,0589	
Jegliches UE - Art der Aufnahme							
Aufnahme als Notfall	42/98 (42,9)	37/98 (37,8)	1,15 [0,82; 1,61]	1,28 [0,70; 2,35]	n.b.[3]	0,4178	**0,1207**
Geplante Aufnahme	28/51 (54,9)	16/53 (30,2)	1,82 [1,12; 2,93]	2,72 [1,17; 6,33]	n.b.[3]	0,0160	
Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population. [1] p-Wert aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit gemischten Effekten für das Relative Risiko innerhalb der Subgruppe. [2] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt. [3] Modell ist nicht konvergiert.							
Beh.: Behandlungsgruppe; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko							

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Jegliche unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOC aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran	**Propofol**	**Isofluran vs. Propofol**				
Kategorie	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**p-Wert (Beh.)[1]**	**p-Wert (Int.)**
Gefaesserkrankungen - Altersgruppe[2]							**0,9038**
18 – 64 Jahre	7/68 (10,3)	3/70 (4,3)	2,29 [0,62; 8,55]	2,52 [0,59; 10,84]	n.b.[3]	0,2111	
Gefaesserkrankungen - Geschlecht							**n.b.**
Weiblich	5/46 (10,9)	1/53 (1,9)	5,03 [0,60; 42,31]	5,84 [0,60; 56,83]	n.b.[3]	0,1341	
Männlich	11/104 (10,6)	5/98 (5,1)	2,18 [0,79; 6,01]	2,42 [0,76; 7,68]	n.b.[3]	0,1301	
Gefaesserkrankungen - Art der Aufnahme							**0,6576**
Geplante Aufnahme	7/51 (13,7)	2/53 (3,8)	3,22 [0,70; 14,87]	3,78 [0,68; 21,12]	n.b.[3]	0,1297	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 20.1 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.
[1] p-Wert aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit gemischten Effekten für das Relative Risiko innerhalb der Subgruppe.
[2] Die Altersgruppe „≥ 85 Jahre“ wurde in die Berechnungen einbezogen, wird allerdings aufgrund der geringen Gruppengröße (4 Patienten Isofluran, 7 Patienten Propofol) nicht dargestellt.
[3] Modell ist nicht konvergiert.

Beh.: Behandlungsgruppe; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; PT: MedDRA Preferred Term; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko; SOC: MedDRA System Organ Class

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Schwere unerwünschte Ereignisse aus Studie SED001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Isofluran	**Propofol**	**Isofluran vs. Propofol**				
Kategorie	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**Pat. mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95% KI]**	**OR [95% KI]**	**RD [95% KI]**	**p-Wert (Beh.)1**	**p-Wert (Int.)**
Schwere UE - Art der Aufnahme							**n.b.**[2]
Aufnahme als Notfall	11/98 (11,2)	7/98 (7,1)	n.b.[2]	n.b.[2]	n.b.[2]	n.b.[2]	

Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Sicherheits-Population.
[1] p-Wert aus dem verallgemeinerten linearen Modell mit gemischten Effekten für das Relative Risiko innerhalb der Subgruppe.
[2] Modell ist nicht konvergiert.

Beh.: Behandlungsgruppe; Int.: Interaktion; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; Pat.: Patienten; RD: Risiko-Differenz; RR: Relatives Risiko