



IQWiG-Berichte – Nr. 1342

Isofluran
(Sedierung bei mechanischer
Beatmung) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-10
Version: 1.0
Stand: 28.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Isofluran (Sedierung bei mechanischer Beatmung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.02.2022

Interne Auftragsnummer

A22-10

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Leopold Eberhart, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Erika Baumbach
- Reza Fathollah-Nejad
- Lisa Junge
- Florina Kerekes
- Annika Orland
- Sonja Schiller
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Isofluran, Analgosedierung, Nutzenbewertung, 2016-004551-67

Keywords

Isoflurane, Conscious Sedation, Benefit Assessment, 2016-004551-67

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	13
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	13
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	13
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	13
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	17
3.2.1 Behandlungsdauer	18
3.2.2 Verbrauch	18
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	19
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	19
3.2.6 Versorgungsanteile	20
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	21
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	21
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
5	Literatur	25
Anhang A	Suchstrategien.....	28
Anhang B	Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie	30
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isofluran	3
Tabelle 3: Isofluran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isofluran	7
Tabelle 5: Isofluran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	12
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	13
Tabelle 7: Isofluran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	21
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	22
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Isofluran vs. Propofol	30
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Isofluran vs. Propofol	31
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation, Dauer der Beobachtung sowie Studien- und Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Isofluran vs. Propofol.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
DAS	Delirmanagement, Analgesie und Sedierung
DRG	Diagnosis Related Groups
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GENESIS	Gemeinsames Neues Statistisches Informations-System
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isofluran gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isofluran gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei mechanisch beatmeten erwachsenen Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie, für die eine Sedierung angezeigt ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isofluran

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, gibt jedoch an, dass Propofol im deutschen Versorgungskontext in der Regel die Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstelle. Der Einsatz von Midazolam zur Sedierung werde dagegen nicht mehr empfohlen und Dexmedetomidin eigne sich ausschließlich für schwächere Sedierungstiefen und habe daher nur einen nachgeordneten Stellenwert. Der pU stützt seine Argumentation auf die deutsche S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie) und mehrere Standardarbeitsanweisungen verschiedener Krankenhäuser.

Aus den vom pU genannten Quellen und der Fachinformation von Propofol geht hervor, dass Propofol für eine geplante Sedierungsdauer von maximal 7 Tagen bevorzugt erwogen werden soll. Für längere Sedierungen kann beispielsweise Midazolam eingesetzt werden. Gemäß Leitlinie wird der Einsatz von Midazolam als kontinuierliche Infusion entgegen der Argumentation des pU nicht grundsätzlich, sondern explizit nur bei tiefen Sedierungen aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und der Gefahr der Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten nicht mehr empfohlen. Midazolam kann allerdings im Rahmen eines multimodalen Ansatzes in Bolusgaben oder bei bestimmten Patientengruppen (z. B.

Patientinnen und Patienten mit Alkoholabhängigkeit oder schweren Verletzungen) eingesetzt werden. Isofluran ist zudem für alle Zielsedierungstiefen und damit auch für leichte Sedierungen zugelassen, sodass auch Dexmedetomidin für Patientinnen und Patienten mit verschriebener leichter Sedierung als Vergleichstherapie infrage kommen kann.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurden keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) SED001 und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie SED001 eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Isofluran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert

Design der Studie SED001

Bei der Studie SED001 handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie, in der Isofluran mit Propofol verglichen wurde. In die Studie wurden mechanisch beatmete erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die vor Randomisierung bis zu 48 Stunden Propofol zur Sedierung verabreicht bekommen hatten. Zum Zeitpunkt der Randomisierung sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens 24 Stunden weiterhin eine klinisch wahrscheinliche Indikation für eine Sedierung haben und die Zielsedierungstiefe gemäß Richmond Agitation Sedation Score (RASS) in einem Bereich von -1 (leichte Sedierung) bis -4 (tiefe Sedierung) liegen.

Insgesamt wurden in die Studie 301 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Sedierung mit Isofluran (N = 150) oder einer Sedierung mit Propofol (N = 151) zugeteilt.

Die Behandlung mit Isofluran und Propofol erfolgte größtenteils gemäß der jeweiligen Fachinformation. Bei unzureichender Sedierung oder akuter Agitation waren gemäß Studienprotokoll Bolusgaben der zugeteilten Studienmedikation oder (falls die Zielsedierungstiefe mit Isofluran bzw. Propofol nicht erreicht wurde) mit Midazolam erlaubt (vom pU jeweils als „Rescuetherapie“ bezeichnet).

Die Behandlung mit der Studienmedikation war auf 48 Stunden (\pm 6 Stunden) begrenzt. Nach 24 Stunden und nach 48 Stunden erfolgte jeweils ein Aufwachtest, bei dem je nach Zustand der Patientinnen und Patienten die Möglichkeit bestand, extubiert zu werden. Nach Ende der Studienbehandlung erhielten die Patientinnen und Patienten mit Bedarf für eine weitere

Sedierung eine lokale Standardbehandlung. Die Beobachtungsdauer betrug endpunktbezogen bis zu 30 Tage.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Zeitanteil, über den die verschriebene Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte Ereignisse.

Auf Basis der vorliegenden Angaben zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie SED001 ist davon auszugehen, dass Propofol für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Therapie nach ärztlicher Maßgabe dargestellt hat. Auf Basis der Studie SED001 wären daher Aussagen zu Patientinnen und Patienten möglich, für die Propofol eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Die Studie ist allerdings nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

Beschränkung der Behandlungsdauer mit der Studienmedikation nicht adäquat

Gemäß Einschlusskriterien sollte für die Patientinnen und Patienten in der Studie SED001 zum Zeitpunkt der Randomisierung die Indikation für eine Sedierung für mindestens 24 Stunden klinisch wahrscheinlich sein. Die maximale Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 48 Stunden (± 6 Stunden). War nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation oder nach einer Pause erneut eine Sedierung indiziert, erhielten die Patientinnen und Patienten diese gemäß lokalem Standard.

Aus den Daten des pU geht hervor, dass für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch nach dem Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation (48 Stunden ± 6 Stunden) weiterhin eine Indikation für eine Sedierung vorlag. Damit ist für diese Patientinnen und Patienten nur ein Teil des Sedierungszeitraums abgebildet, wodurch Aussagen zum Zusatznutzen für den Vergleich von Isofluran gegenüber Propofol als Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht möglich sind. Hinzu kommt, dass es keine inhaltlichen Gründe gibt, warum insbesondere im Isofluran-Arm bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ein Wechsel des Sedativums erfolgte. Für die Nutzenbewertung wären Daten notwendig, die den Einsatz der Studienmedikation über die gesamte Sedierungsdauer bis zur Extubation einschließlich ausreichend langer Nachbeobachtung patientenrelevanter Endpunkte (z. B. Fragebogen zu Erinnerungen an den Aufenthalt auf der Intensivstation oder an die Sedierung) umfassen. Die Studie SED001 ist für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei mechanisch beatmeten erwachsenen Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie, für die eine Sedierung angezeigt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isofluran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Isofluran.

Tabelle 3: Isofluran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei mechanisch beatmeten erwachsenen Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie, für die eine Sedierung angezeigt ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isofluran

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, gibt jedoch an, dass Propofol im deutschen Versorgungskontext in der Regel die Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstelle. Der Einsatz von Midazolam zur Sedierung werde dagegen nicht mehr empfohlen und Dexmedetomidin eigne sich ausschließlich für schwächere Sedierungstiefen und habe daher nur einen nachgeordneten Stellenwert. Der pU stützt seine Argumentation auf die deutsche S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie) [3] und mehrere Standardarbeitsanweisungen verschiedener Krankenhäuser [4-21].

Aus den vom pU genannten Quellen und der Fachinformation von Propofol [22] geht hervor, dass Propofol für eine geplante Sedierungsdauer von maximal 7 Tagen bevorzugt erwogen werden soll. Für längere Sedierungen kann beispielsweise Midazolam eingesetzt werden. Gemäß Leitlinie wird der Einsatz von Midazolam als kontinuierliche Infusion entgegen der Argumentation des pU nicht grundsätzlich, sondern explizit nur bei tiefen Sedierungen aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und der Gefahr der Akkumulation von Muttersubstanz und Metaboliten nicht mehr empfohlen. Midazolam kann allerdings im Rahmen eines multimodalen Ansatzes in Bolusgaben oder bei bestimmten Patientengruppen (z. B. Patientinnen und Patienten mit Alkoholabhängigkeit oder schweren Verletzungen) eingesetzt werden. Isofluran ist zudem für alle Zielsedierungstiefen und damit auch für leichte Sedierungen zugelassen, sodass auch Dexmedetomidin für Patientinnen und Patienten mit verschriebener leichter Sedierung als Vergleichstherapie infrage kommen kann.

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Isofluran (Stand zum 01.11.2021)
- bibliografische Recherche zu Isofluran (letzte Suche am 01.11.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Isofluran (letzte Suche am 01.11.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Isofluran (letzte Suche am 01.11.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- bibliografische Recherche zu Isofluran (letzte Suche am 09.03.2022), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Isofluran (letzte Suche am 17.02.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) SED001 [23-25] und zieht diese für seine Bewertung heran. Die Studie SED001 eignet sich nicht für die Nutzenbewertung von Isofluran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Design der Studie SED001

Bei der Studie SED001 handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie, in der Isofluran mit Propofol verglichen wurde. Die Studie wurde in Deutschland und Slowenien durchgeführt. In die Studie wurden mechanisch beatmete erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die vor Randomisierung bis zu 48 Stunden Propofol zur Sedierung verabreicht bekommen hatten. Zum Zeitpunkt der Randomisierung sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens 24 Stunden weiterhin eine klinisch wahrscheinliche Indikation für eine Sedierung haben und die Zielsedierungstiefe gemäß Richmond Agitation Sedation Score (RASS) in einem Bereich von -1 (leichte Sedierung) bis -4 (tiefe Sedierung) liegen. Patientinnen und Patienten, die in den letzten 8 Stunden vor Randomisierung zu keinem Zeitpunkt die verschriebene Zielsedierungstiefe erreicht hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden in die Studie 301 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Sedierung mit Isofluran (N = 150) oder einer Sedierung mit Propofol (N = 151) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum.

Die Patientinnen und Patienten erhielten im Interventionsarm über das Applikationssystem Sedaconda inhalativ Isofluran, die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten intravenös Propofol in einer Konzentration von 2 %. Bei unzureichender Sedierung oder akuter Agitation waren gemäß Studienprotokoll Bolusgaben der zugeteilten Studienmedikation oder (falls die Zielsedierungstiefe mit Isofluran bzw. Propofol nicht erreicht wurde) mit Midazolam erlaubt (siehe Tabelle 11). Der Einsatz weiterer Sedativa wurde nicht als Protokollverstoß gewertet, sofern diese als Standardtherapie eingesetzt wurden. Die zusätzliche Bolusgabe von Sedativa wurde jeweils als „Rescuetherapie“ bezeichnet.

Die Behandlung mit Isofluran und Propofol erfolgte größtenteils gemäß der jeweiligen Fachinformation [22,26]. Die mögliche Bolusgabe von Propofol wird gemäß Fachinformation für die in der Studie eingesetzte Propofolkonzentration (2 %) nicht empfohlen. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten im Propofol-Arm eine Bolusgabe mit Propofol erhielten. Im Isofluran-Arm erhielten 7 Patientinnen und Patienten an Tag 1 sowie 6 Patientinnen und Patienten an Tag 2 mindestens 1 Bolus Propofol (es ist unklar, ob es sich dabei teilweise um dieselben Patientinnen und Patienten gehandelt hat).

Die Behandlung mit der Studienmedikation war auf 48 Stunden (\pm 6 Stunden) begrenzt. Nach 24 Stunden und nach 48 Stunden erfolgte jeweils ein Aufwachtest, bei dem je nach Zustand der Patientinnen und Patienten die Möglichkeit bestand, extubiert zu werden. Nach Ende der Studienbehandlung erhielten die Patientinnen und Patienten mit Bedarf für eine weitere Sedierung eine lokale Standardbehandlung. Die Beobachtungsdauer betrug endpunktbezogen bis zu 30 Tage. Diese Beobachtungsdauer (7 bzw. 30 Tage, siehe Tabelle 12) wurde im Zuge eines Protokoll-Amendments hinzugefügt, nachdem bereits 150 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Für die meisten dieser Patientinnen und Patienten konnte nachträglich das Einverständnis für diesen Beobachtungszeitraum eingeholt werden, für einige Personen liegen allerdings keine Daten für diesen Beobachtungszeitraum vor, sodass diese nur 24 Stunden nachbeobachtet wurden (27 bzw. 21 Patientinnen und Patienten im Isofluran- bzw. Propofol-Arm, siehe auch Tabelle 12).

Der primäre Endpunkt der Studie war der Zeitanteil, über den die verschriebene Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und unerwünschte Ereignisse.

Weitere Angaben zur Charakterisierung der Studie SED001, der in der Studie eingesetzten Interventionen und den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich in Anhang B.

Auf Basis der vorliegenden Angaben zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie SED001 (Tabelle 12) ist davon auszugehen, dass Propofol für die Patientinnen und

Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Therapie nach ärztlicher Maßgabe dargestellt hat. Auf Basis der Studie SED001 wären daher Aussagen zu Patientinnen und Patienten möglich, für die Propofol eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Die Studie ist allerdings nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe nachfolgender Abschnitt).

Beschränkung der Behandlungsdauer mit der Studienmedikation nicht adäquat

Gemäß Einschlusskriterien sollte für die Patientinnen und Patienten in der Studie SED001 zum Zeitpunkt der Randomisierung die Indikation für eine Sedierung für mindestens 24 Stunden klinisch wahrscheinlich sein. Die maximale Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 48 Stunden (± 6 Stunden). War nach Beendigung der Behandlung mit der Studienmedikation oder nach einer Pause erneut eine Sedierung indiziert, erhielten die Patientinnen und Patienten diese gemäß lokalem Standard. Es ist fraglich, ob ein Wechsel des Sedativums ohne erkennbaren Grund dem Versorgungskontext entspricht.

Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten über den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation hinaus sediert wurden. In den vorliegenden Unterlagen finden sich lediglich Angaben zu den am häufigsten verabreichten Begleitbehandlungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation. Jeweils 110 Personen in beiden Studienarmen hatten in diesem Zeitraum mindestens 1 Begleitmedikation erhalten. Davon erhielten im Isofluran-Arm 19 % Isofluran, 14 % Propofol und 13 % Clonidin; im Propofol-Arm wurde am häufigsten Propofol verabreicht (27 %), 14 % erhielten Clonidin und 4 % Isofluran. Es ist von einer teilweisen Überlappung der Gabe der genannten Sedativa auszugehen, da ggf. auch Bolusgaben mit einem Sedativum erfolgten („Rescuetherapie“), während die kontinuierliche Sedierung mit einem anderen Sedativum erfolgte. Die Anteile können daher nicht aufaddiert werden. Darüber hinaus liegen keine Angaben zu allen verabreichten Sedativa vor. Dennoch ist aus den vorliegenden Angaben ableitbar, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten unmittelbar nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation weiterhin sediert wurde. Unklar bleibt, über welchen Zeitraum diese Patientinnen und Patienten kontinuierlich (ohne Berücksichtigung der Aufwachtests) sediert wurden oder ob im Zeitraum nach den 24 Stunden nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation (ab Stunde 73 nach Randomisierung) eine Umstellung des bis dahin verabreichten Sedativums erfolgte. Aus den Auswertungen des Endpunkts Dauer der Beatmung, in die im Isofluran- bzw. Propofol-Arm 117 bzw. 123 Patientinnen und Patienten eingingen, lässt sich ableiten, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten über die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation hinaus beatmet wurde. Beispielsweise hatten 20 % der Patientinnen und Patienten während der gesamten 30-tägigen Studiendauer maximal 2 beatmungsfreie Tage. In der Regel besteht ein Zusammenhang zwischen mechanischer Beatmung und Sedierungsindikation [3], sodass davon auszugehen ist, dass ein relevanter Anteil der beatmeten Patientinnen und Patienten über den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation hinaus deutlich länger sediert wurde. Hierfür spricht auch, dass bis zum Ende der Behandlung mit der Studienmedikation nur 55 bzw. 63 der Patientinnen und Patienten

im Isofluran- bzw. Propofol-Arm extubiert wurden. Für die übrigen Patientinnen und Patienten, die bis dahin nicht verstorben sind (innerhalb der ersten 72 Stunden nach Randomisierung sind jeweils 3 Patientinnen und Patienten in beiden Armen verstorben), ist davon auszugehen, dass weiterhin eine Indikation für eine Beatmung und damit auch größtenteils eine Sedierung bestand.

Bezogen auf den 30-Tage-Beobachtungszeitraum liegen bis auf Angaben zum Wechsel auf die jeweils andere Behandlung (im Isofluran-Arm Wechsel auf Propofol, im Propofol-Arm Wechsel auf Isofluran) keine Angaben zur eingesetzten Therapie nach Ende der Behandlung mit der Studienmedikation vor: 42 % der Patientinnen und Patienten im Isofluran-Arm und 14 % im Propofol-Arm erhielten innerhalb der 30-Tage-Beobachtung eine Sedierung mit dem jeweils anderen Sedativum. Die Prozentangaben beziehen sich hierbei auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Daten im 30-Tage-Zeitraum vorliegen (im Isofluran-Arm 121 und im Propofol-Arm 129 Patientinnen und Patienten). Die vorliegenden Angaben geben keinen Aufschluss darüber, ob zwischendurch längere Sedierungspausen durchgeführt wurden oder nicht.

Da für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten auch nach der 48-stündigen Behandlungsdauer eine Indikation für eine Sedierung bestand, deckt der vorab festgelegte Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation von 48 ± 6 Stunden für einige Patientinnen und Patienten nur einen Teil des tatsächlichen Sedierungszeitraums ab. Dass nach Ende der Studienmedikation auf die lokale Standardtherapie umgestellt wurde, ist zudem insbesondere im Isofluran-Arm problematisch, da gemäß Fachinformation die Sedierung mit Isofluran nicht auf einen bestimmten Zeitraum beschränkt ist [26]. Allerdings ist davon auszugehen, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten mit fortbestehender Sedierungsindikation auf ein anderes Sedativum umgestellt wurde (siehe oben). Inhaltliche Gründe für die Begrenzung der Dauer der Behandlung mit der Studienmedikation auf maximal 54 Stunden und anschließenden Wechsel des Sedativums gemäß lokalem Standard liegen nicht vor. Die Studie SED001 ist für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet. Für die Nutzenbewertung wären Daten notwendig, die den Einsatz der Studienmedikation über die gesamte Sedierungsdauer bis zur Extubation einschließlich ausreichend langer Nachbeobachtung patientenrelevanter Endpunkte (z. B. Fragebogen zu Erinnerungen an den Aufenthalt auf der Intensivstation oder an die Sedierung) umfassen. Insbesondere für die Endpunkte Gesamtmortalität und UEs erscheint eine Nachbeobachtung von mindestens 28 Tagen nach Ende der Sedierung bzw. nach der Extubation adäquat.

Unabhängig von der Nichteignung der Studie SED001 für die vorliegende Nutzenbewertung zeigt sich lediglich im Endpunkt Erwachen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Der Endpunkt ist definiert als Zeit vom Stopp der kontinuierlichen Sedierung bis zum Zeitpunkt des Erreichens von RASS ≥ 0 während eines Aufwachtests. Es zeigt sich nur für den zweiten Aufwachtest (nach 48 Stunden) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In die Analyse gehen jedoch weniger als die Hälfte der randomisierten Patientinnen und Patienten ein. Dies ist jedoch nicht dadurch zu erklären, dass bis zu diesem

Zeitpunkt bereits viele Patientinnen und Patienten extubiert wurden. Zudem bildet die vom pU vorgelegte Auswertung über die Dauer des Aufwachens lediglich die Steuerbarkeit der Sedierung ab und es ist unklar, inwieweit eine lange oder kurze Aufwachdauer einen patientenrelevanten Nutzen abbildet.

Fazit

In der vom pU für die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie SED001 wird ein Sedierungszeitraum mit der Studienmedikation von 48 Stunden (\pm 6 Stunden) betrachtet. Aus den Daten des pU geht jedoch hervor, dass für einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch nach dem Behandlungszeitraum weiterhin eine Indikation für eine Sedierung vorlag. Damit ist für diese Patientinnen und Patienten nur ein Teil des Sedierungszeitraums abgebildet, wodurch Aussagen zum Zusatznutzen für den Vergleich von Isofluran gegenüber Propofol als Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht möglich sind. Hinzu kommt, dass es keine inhaltlichen Gründe gibt, warum insbesondere im Isofluran-Arm bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ein Wechsel des Sedativums erfolgte. Die Studie SED001 ist für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei mechanisch beatmeten erwachsenen Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie, für die eine Sedierung angezeigt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isofluran gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Isofluran im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Isofluran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studie SED001 einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Sedierung bei mechanischer/invasiver Beatmung während der Intensivtherapie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Isofluran [26]. Demnach wird Isofluran zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie angewendet.

Gemäß Fachinformation [26] darf Isofluran nur bei intubierten oder tracheotomierten Patientinnen und Patienten mit gesicherten Atemwegen angewendet werden. Demnach ist laut pU eine mechanische Beatmung im Sinne des Anwendungsgebietes als invasive Beatmung zu verstehen. In der Folge wird deshalb – analog zum Vorgehen des pU im Dossier – von mechanischer/invasiver Beatmung gesprochen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den besonderen Wert eines Arzneimittels, 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 Patientinnen und Patienten miteingeschränkter Organfunktion möglichst gering sein.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis
1	Anzahl der codierten OPS-Codes für mechanische/invasive Beatmung pro Jahr (Mittelwert der Jahre 2010 bis 2020)		248 004
2	Sedierte, mechanisch/invasiv beatmete Patientinnen und Patienten	67–100	166 163–248 004
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,1	146 418–218 535

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Anzahl der codierten OPS-Codes für mechanische/invasive Beatmung pro Jahr (Mittelwert der Jahre 2010 bis 2020)

Der pU identifiziert zunächst über die Allgemeinen und Speziellen Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren (Version 2020) [27] die OPS(Operationen- und Prozedurenschlüssel)-Codes für eine maschinelle Beatmung. Die maschinelle Beatmung kann gemäß der Definition im Sinne der Kodierrichtlinien [27] sowohl invasiv als auch nicht invasiv erfolgen.

Für die maschinelle Beatmung ist zusätzlich zur Dauer einer der folgenden OPS-Codes anzugeben:

- 8-701 (Einfache endotracheale Intubation),
- 8-704 (Intubation mit einem Doppellumentubus) oder
- 8-706 (Anlegen einer Maske zur maschinellen Beatmung)
und / oder der zutreffende OPS-Code aus:
 - 5-311 (Temporäre Tracheostomie) oder
 - 5-312 (Permanente Tracheostomie),
wenn zur Durchführung der künstlichen Beatmung ein Tracheostoma angelegt wurde.

Der pU führt aus, dass der OPS-Code 8-706 (Anlegen einer Maske zur maschinellen Beatmung) nicht für das Anwendungsgebiet von Isofluran relevant ist, da es sich um ein nicht invasives Beatmungsverfahren handelt (siehe Abschnitt 3.1.1). Daher wird dieser OPS-Code für die weitere Herleitung nicht berücksichtigt. Auch andere OPS-Codes für Operationen und Prozeduren, wie z. B. operative Eingriffe, die ggf. eine Beatmung und unter Umständen eine Sedierung beinhalten können, werden vom pU nicht herangezogen. Denn aus der Codierung sei nicht unmittelbar abzuleiten, ob eine Beatmung und eine Sedierung stattgefunden habe.

Um die Anzahl der Fälle mit mechanischer/invasiver Beatmung zu ermitteln, greift der pU auf die GENESIS(Gemeinsames-Neues-Statistisches-Informationssystem)-Datenbank des Statistischen Bundesamtes zurück. Die Basis dieser Datenbank bildet die fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG[Diagnosis-Related-Groups]-Statistik). Aus der Datentabelle 23141-0102 extrahiert der pU die Anzahlen der oben identifizierten und codierten OPS-Codes 8-701, 8-704, 5-311 und 5-312 an vollstationären, erwachsenen Patientinnen und Patienten für die Jahre 2010 bis 2020 [28]. Anschließend berechnet er den Mittelwert der Anzahlen der genannten Operationen und Prozeduren der Jahre 2010 bis 2020 ($n = 248\,004$) und verwendet diese als jährliche Anzahl der Fälle mechanischer/invasiver Beatmung in Deutschland.

Der pU führt aus, dass anhand der Daten der GENESIS-Datenbank trotz der COVID-19-Pandemie keine Zunahme der Fallzahlen mechanischer/invasiver Beatmung für das Jahr 2020 im Vergleich zu den Vorjahren zu verzeichnen ist [28]. Er geht daher davon aus, dass sich die

Fallzahl für die mechanische/invasive Beatmung in Deutschland auch für das Jahr 2021 unabhängig von der Pandemie im Bereich des berechneten Mittelwerts der Jahre 2010 bis 2020 bewegt.

Schritt 2: Sedierte, mechanisch/invasiv beatmete Patientinnen und Patienten

Der pU ermittelt in diesem Schritt den Anteil derjenigen mechanisch/invasiv beatmeten Patientinnen und Patienten aus Schritt 1, die zusätzlich eine Sedierung erhalten.

Für die Untergrenze zieht der pU die retrospektive populationsbasierte Studie von Kim et al. (2018) [29] heran. Sie basiert auf Daten der südkoreanischen nationalen Krankenversicherung, in der mehr als 99 % der Bevölkerung versichert sind. Aus der Studie geht hervor, dass zwischen 2010 und 2014 eine Anzahl von 283 631 erwachsenen Patientinnen und Patienten auf der Intensivstation mechanisch beatmet wurden. Von ihnen erhielten 67,17 % Midazolam als Sedativum. Dies ist gleichzeitig der höchste Anteil unter den verwendeten Sedativa. Neben Midazolam wurden auch weitere Sedativa wie Diazepam, Lorazepam, Propofol und Ketamin eingesetzt. Da in der Erhebung Mehrfachnennungen zur Anwendung von Sedativa möglich waren, lässt sich laut pU anhand der Ergebnisse der Publikation der Gesamtanteil der mechanisch/invasiv beatmeten Patientinnen und Patienten mit Sedierung nicht beziffern. Aus dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit Midazolam behandelt wurden (67,17 %), ließe sich aber ableiten, dass der Anteil der mechanisch beatmeten Patienten mit Sedierung mindestens so viel beträgt. Der pU setzt den Anteil von 67 % als Untergrenze an.

Der pU setzt als Obergrenze den Anteil von 100 % an, auch wenn in der Praxis zwar die meisten, aber nicht notwendigerweise alle invasiv/mechanisch beatmeten Patientinnen und Patienten eine Sedierung erhalten würden.

Unter Verwendung der Anteilsspanne von 67 % bis 100 % und dem Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 166 163 bis 248 004 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Der pU benennt weitere Quellen, aus denen er die folgenden Anteile entnimmt, die allesamt innerhalb der vom pU gewählten Spanne liegen:

- In der US-amerikanischen Kohortenstudie von Weinert et al. (2007) [30] wurden Daten von 274 endotracheal intubierten (≥ 36 Stunden) Patientinnen und Patienten auf Intensivstationen von 2 Krankenhäusern eingeschlossen. Dabei wurden in 85 % der 18 050 untersuchten 4-Stunden-Intervalle während der mechanischen Beatmung Sedativa angewendet.
- Die DAS-Leitlinie [3] erwähnt einen Anteil von mehr als 75 % aller kontrolliert oder assistiert beatmeten Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit Substanzen mitsedierendem Haupt- und / oder Nebenwirkungsprofil erhalten und zitiert in diesem Zusammenhang Studien, die in den Jahren 1999 bis 2003 publiziert wurden.

- Bei einer Befragung zur Anwendung von Sedativa und Analgetika auf Intensivstationen [31] gaben 78 % der befragten Kliniken in Großbritannien und Irland und 30 % der befragten Kliniken in Italien an, dass ≥ 75 % der Patientinnen und Patienten mit mechanischer Beatmung eine kontinuierliche intravenöse Sedierung benötigten.

Schritt 3: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung einer Anzahl von 73 274 000 GKV-Versicherten [32] und einer Bevölkerungszahl von 83 155 031 Einwohnern [33] (beide Werte zum 31.12.2020) berechnet der pU einen GKV-Anteil von 88,1 %. Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 2 berechnet der pU somit eine Anzahl von 146 418 bis 218 535 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten, wobei die Untergrenze unsicher und die Obergrenze tendenziell überschätzt ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Anzahl der codierten OPS-Codes für mechanische/invasive Beatmung pro Jahr (Mittelwert der Jahre 2010 bis 2020)

Die ermittelte Patientenzahl in diesem Schritt, basierend auf ausgesuchten codierten OPS-Codes, ist potenziell überschätzt. Dies ergibt sich durch folgende Aspekte, auf die der pU im Dossier überwiegend auch selbst hinweist.

- Mehrfachzählungen sind möglich, denn Patientinnen und Patienten können im Behandlungsverlauf mehrere Zugangsarten (endotracheale Intubation gefolgt von Tracheostoma) erhalten. Durch die mögliche „und“-Verknüpfung gemäß den Kodierrichtlinien werden so 2 Prozeduren für 1 Fall codiert [27], aber bei der Herleitung als 2 Fälle erfasst.
- Es kann davon ausgegangen werden, dass die vom pU herangezogenen OPS-Codes nicht nur zum Zwecke der maschinellen Beatmung codiert werden. Gemäß der Kodierrichtlinien kann eine einfache endotracheale Intubation (OPS-Code 8-701) auch zum Offenhalten der oberen Atemwege ohne maschinelle Beatmung codiert werden [27]. Gleiches kann für ein Tracheostoma beispielsweise bei Tumoren im Kehlkopf, Mund- oder Rachenbereich erwartet werden.

Zu Schritt 2: Sedierte, mechanisch/invasiv beatmete Patientinnen und Patienten

Die aus der südkoreanischen Studie vom Kim et al. (2018) [29] herangezogene Untergrenze (67 %) könnte tendenziell eine Unterschätzung sein, da nur 1 Wirkstoff (Midazolam) für die Anteilsgewinnung herangezogen wird. Zudem ist zu beachten, dass es zwischen den Versorgungskontexten durchaus unterschiedliche Empfehlungen zur Sedierung und dadurch andere Anwendungshäufigkeiten vorliegen können. Hingegen kann die vom pU angenommene

Obergrenze von 100 % überschätzt sein. Die weiteren Quellen vom pU [3,30,31] legen nahe, dass der Anteilswert eher unterhalb (bis zu 85 % [30]) zu erwarten ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erkennt weder bei der Anzahl invasiv/mechanisch beatmeter Patientinnen und Patienten [28] noch beim Anteil derjenigen invasiv/mechanisch beatmeten Patientinnen und Patienten, die eine Sedierung erhalten, Hinweise auf einen positiven und negativen Trend, sodass er für die nächsten 5 Jahre von einer weiter konstant bleibenden Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ausgeht.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Der pU macht Angaben zur Behandlungsdauer, dem Verbrauch und den Kosten für Isofluran und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es ist zu beachten, dass die Behandlung mit Isofluran und Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich stationär erfolgt. Wie der pU selbst im Dossier anmerkt, werden die entsprechenden Arzneimittelkosten sowie alle mit der Behandlung zusammenhängenden zusätzlichen Kosten im Rahmen des pauschalierten stationären Vergütungssystems in der GKV erstattet. Der pU weist hierzu korrekt darauf hin, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet der Sedierung mechanisch/invasiv beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie keine eigene DRG im Fallpauschalenkatalog existiert. Der pU führt korrekt weiter aus, dass stattdessen die für die Abrechnung relevanten DRGs neben den erfolgten Prozeduren auch von der zugrunde liegenden Indikation abhängen. Zudem ist zu beachten, dass sich je nach Komplexitätsgrad des Falles und anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten unterschiedliche Bewertungsrelationen ergeben und folglich unterschiedliche DRG-Erlöse resultieren können.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU weist darauf hin, dass die Behandlungsdauer bei der Sedierung mechanisch/invasiv beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie patientenindividuell verschieden ist, nach ärztlicher Maßgabe bestimmt wird und entscheidend abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung und dem Genesungsprozess ist. Zur besseren Vergleichbarkeit der Therapiekosten bezieht der pU im Folgenden die Angaben auf eine durchschnittliche Sedierungsdauer. Diese ermittelt er über eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Deutschland von 3,8 Tagen. Die Berechnung erfolgt auf Grundlage von Daten des Statistischen Bundesamtes [34] als Anzahl von 8 081 460 Belegungstagen in der intensivmedizinischen Versorgung in Krankenhäusern dividiert durch entsprechende Anzahl von 2 131 216 Behandlungsfällen auf Intensivstationen in Deutschland im Jahr 2017.

Demnach geht der pU für Isofluran, Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin von einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3,8 Tagen aus. Diese befindet sich auch im Rahmen der in den Fachinformationen von Propofol und Dexmedetomidin [35,36] genannten maximal empfohlenen Dauern der Anwendung. Den Fachinformationen von Isofluran und Midazolam [26,37] sind keine Begrenzung der Behandlungsdauer zu entnehmen. Das Vorgehen des pU eine durchschnittliche Sedierungsdauer für eine bessere Vergleichbarkeit der Kosten heranzuziehen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die durchschnittliche Sedierungsdauer kann jedoch von der pU zugrunde gelegten durchschnittlichen Aufenthaltsdauer auf Intensivstation von 3,8 Tagen abweichen.

3.2.2 Verbrauch

Für die Berechnung der Jahresverbräuche legt der pU jeweils die in Abschnitt 3.2.1 ermittelte durchschnittliche Behandlungsdauer von 3,8 Tagen zugrunde.

Für Isofluran ist der Verbrauch im Anwendungsgebiet laut pU patientenindividuell verschieden. Der pU verwendet als Untergrenze die gemäß Fachinformation [26] empfohlene initiale Spritzenpumpenlaufrate von 3 ml/h und als Obergrenze die dort genannte höchstmögliche Laufrate von 14 ml/h. Somit berechnet er einen Verbrauch pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 273,6 ml bis 1276,8 ml.

Die Dosierungen von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin richten sich nach dem Körpergewicht. Hierzu zieht der pU das durchschnittlichen Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland gemäß den Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [38] in Höhe von 77,0 kg heran.

Gemäß Fachinformation von Propofol [35] richtet sich die Dosis nach der erforderlichen Tiefe der Sedierung. Demnach werden normalerweise bei Dosierungen im Bereich von 0,3 mg/kg/h bis 4,0 mg/kg/h die gewünschten Sedierungstiefen erreicht. Der pU ermittelt auf dieser Grundlage einen Verbrauch pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2106,7 mg bis 28 089,6 mg.

Für Midazolam ist der Verbrauch im Anwendungsgebiet laut pU patientenindividuell verschieden. Der pU verwendet die in der Fachinformation [37] empfohlene Erhaltungsdosis von 0,03 mg/kg/h bis 0,2 mg/kg/h. Der pU ermittelt einen Verbrauch pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 210,7 mg bis 1404,5 mg.

Für Dexmedetomidin beträgt die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation [36] 0,2 µg/kg/h bis 1,4 µg/kg/h. Der pU ermittelt einen Verbrauch pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1404,5 µg bis 9831,4 µg.

Der pU ermittelt den Verbrauch einschließlich des Verwurfs der letzten angebrochenen Einheit (z. B. Ampulle). Verschlussene, nicht verwendete Einheiten einer angebrochenen Packung werden für den Verbrauch nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist (für die stationäre Anwendung) nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind für die zugrunde gelegte durchschnittliche Behandlungsdauer nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU ermittelt die Arzneimittelkosten über die Apothekenverkaufspreise abzüglich des Apotheken- und Herstellerrabattes, wobei der angesetzte Herstellerrabatt für Isofluran nicht nachvollziehbar ist. Die Angaben des pU zu den Kosten von Isofluran geben ansonsten den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2022, der erstmaligen Listung, und die zu den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2021 wieder.

Es ist zu beachten, dass die Behandlung mit Isofluran und der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausschließlich stationär erfolgt. Die Wirkstoffe unterliegen demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Herstellerabgabepreise zuzüglich der Mehrwertsteuer ergeben sich für alle Wirkstoffe niedrigere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist darauf hin, dass aufgrund der ausschließlich stationären Anwendung von Isofluran sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie die zusätzlichen Kosten (beispielsweise für Geräte oder Verbrauchsmaterialien) im Rahmen des pauschalierten stationären Vergütungssystems erstattet werden (siehe dazu auch Abschnitt 3.2). Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen könnten somit nicht dargestellt werden. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für alle Wirkstoffe bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten, die auf Grundlage der Apothekenverkaufspreise abzüglich der Apotheken- und Herstellerrabatte ermittelt wurden.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 9 in Abschnitt 4.4.

Unter Berücksichtigung der jeweiligen Herstellerabgabepreise zuzüglich der Mehrwertsteuer ergeben sich für alle Wirkstoffe niedrigere Jahrestherapiekosten als vom pU angegeben.

Es ist zu beachten, dass die Behandlung mit Isofluran und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich stationär erfolgt. Wie der pU selbst im Dossier anmerkt, werden die entsprechenden Arzneimittelkosten sowie alle mit der Behandlung zusammenhängenden zusätzlichen Kosten im Rahmen des pauschalierten stationären Vergütungssystems in der GKV erstattet. Die für die Abrechnung relevanten DRGs hängen insbesondere von der zugrunde liegenden Indikation ab. Je nach Komplexitätsgrad des Falles und anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten können sich zudem unterschiedliche Bewertungsrelationen ergeben und folglich in unterschiedlichen DRG-Erlösen resultieren.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU weist darauf hin, dass Isofluran entsprechend der Indikation in der Intensivtherapie und somit ausschließlich im stationären Versorgungsbereich eingesetzt wird. Laut pU sei davon auszugehen, dass ein sehr hoher Anteil der inhalativen Sedierungen mechanisch/invasiv beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie mit seinem Präparat stattfinden wird. Es sei jedoch zu erwarten, dass weiterhin ein nennenswerter Anteil der Sedierungen mit einer intravenös zu verabreichenden Therapieoption durchgeführt wird. Hierbei stellt nach Angaben des pU im deutschen Versorgungskontext im Regelfall Propofol die Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Der Versorgungsanteil von Isofluran gegenüber allen anderen verfügbaren Sedativa lässt sich laut pU nicht quantifizieren.

Der pU nennt die in Abschnitt 4.3 der Fachinformation von Isofluran [26] aufgeführten Kontraindikationen. Es könne jedoch nicht quantifiziert werden, inwieweit diese Kontraindikationen den Versorgungsanteil von Isofluran im Versorgungsalltag beeinflussen werden. Aus der Erfahrung in der bisherigen Anwendung von Isofluran in der Narkose zeige sich, dass die Kontraindikationen nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Der pU erwartet nicht, dass Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse den Versorgungsanteil von Isofluran maßgeblich beeinflussen werden.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Isofluran ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Isofluran wird zur Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie angewendet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Isofluran – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Propofol, Midazolam und Dexmedetomidin	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Isofluran	Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie	146 418–218 535	Die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten, wobei die Untergrenze unsicher und die Obergrenze tendenziell überschätzt ist.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar	
Zu bewertendes Arzneimittel							
Isofluran	Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie	296,97–1286,87	0	0	296,97–1286,87	Unter Berücksichtigung der jeweiligen Herstellerabgabepreise zuzüglich der Mehrwertsteuer ergeben sich für alle Wirkstoffe niedrigere Jahrestherapiekosten als vom pU angegeben. Es ist zu beachten, dass die Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich stationär erfolgt. Folglich werden die entsprechenden Arzneimittelkosten alle mit der Behandlung zusammenhängenden zusätzlichen Kosten im Rahmen des pauschalierten stationären Vergütungssystems erstattet. Die für die Abrechnung relevanten DRGs hängen insbesondere von der zugrunde liegenden Indikation ab. Es können sich zudem unterschiedliche Bewertungsrelationen ergeben und unterschiedliche DRG-Erlösen resultieren.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Propofol	Sedierung mechanisch beatmeter erwachsener Patientinnen und Patienten während der Intensivtherapie	42,22–520,12	0	0	42,22–520,12		
Midazolam		23,93–151,92	0	0	23,93–151,92		
Dexmedetomidin		129,71–806,00	0	0	129,71–806,00		
a. Angaben des pU. Der pU bezieht die Angaben auf eine durchschnittliche Sedierungsdauer entsprechend einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in Deutschland von 3,8 Tagen.							
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer							

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

*Die **Dosierung** von Isofluran (Sedaconda) ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation ausführlich beschrieben. Isofluran (Sedaconda) ist zur Inhalation bestimmt. Bei Erwachsenen ist zunehmendes Alter mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Isofluran verbunden. Daher kann der erforderliche Dosisbedarf bei älteren Patienten geringer sein. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Isofluran (Sedaconda) sollte bei Patienten mit Zirrhose, einer Virushepatitis oder einer anderen vorbestehenden Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isofluran (Sedaconda) bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.*

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). S3-Leitlinie; Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2020) [online]. 2021 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0121_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf.
4. B. G. Klinikum Duisburg. Standard Analgosedierung auf der Intensivstation. 2018.
5. Elisabeth Krankenhaus Dorsten. SOP Inhalative Sedierung. 2019.
6. Ev K Castrop-Rauxel. SOP Analgosedierung auf der Intensivstation. 2018.
7. Flensburger Kliniken. Flensburger Leitlinien für die Anästhesie. 2018.
8. S LK-Kliniken Heilbronn GmbH. SOP Analgesie und Sedierung. 2018.
9. Helios Klinikum Erfurt. SOP Analgosedierung [online]. 2019 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: <https://www.helios-gesundheit.de/kliniken/erfurt/unsere-angebot/unsere-fachbereiche/anaesthesie/fortbildung-lehre-forschung-sops/sops-der-kans/analgesiedierung/>.
10. Kliniken Nordoberpfalz AG. Verfahrensanweisung Analgosedierung beim intubierten Patienten. 2019.
11. S. L. K. Kliniken. Zentrum für AINS, Klinikum am Gesundbrunnen. Verfahrensanweisung Analgosedation. 2021.
12. Klinikum Memmingen. SOP Analgesie, Sedierung und Delirmanagement. 2020.
13. Klinikum Westmünsterland. Verfahrensanweisung Analgosedierung. 2017.
14. Schwarzwald-Baar Klinikum. Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin. SOP Sedierung auf ICU. 2020.
15. St Marienkrankenhaus Ludwigshafen. Analgosedierung Operative Intensivstation. 2019.
16. Stiftung Hospital Zum Heiligen Geist. Verfahrensanweisung Sedierung, Delir, Schmerz, Agitation. 2021.

17. Universitätsklinikum Düsseldorf. Verfahrensweisung Sedierung, Analgesie und Delirmanagement. 2019.
18. Universitätsklinikum des Saarlands. Arbeitsanweisung Analgesie, Sedierung und Delirtherapie. 2019.
19. Universitätsklinikum Regensburg. Analgosedierung beim intubierten Patienten [online]. 2009 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: <https://www.ukr.de/imperia/md/content/kliniken-institute/innere-medizin-i/sops/intensiv-undnotfallmedizin/nt-anal.pdf>.
20. Universitätsmedizin Mainz. SOP Intensivmedizinische Therapie bei SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19 Erkrankung [online]. 2020 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: <https://www.dgai.de/alle-docman-dokumente/aktuelles/1303-sop-intensivtherapie-bei-sars-cov-2-und-covid-19-version-1-4/file.html>.
21. Vivantes Klinikum Spandau. SOP Analgosedierung. 2021.
22. Aspen. Disoprivan 2 % [online]. 2020 [Zugriff: 22.03.2022]. URL: <https://fachinfo.de>.
23. 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 [online]. [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004551-67.
24. 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; study SED001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
25. Meiser A, Volk T, Wallenborn J 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; 9(11): 1231-1240. [https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00323-4](https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00323-4).
26. Sedana Medical AB. Sedaconda 100 % V/V Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation [online]. 2021 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://sedanamedical.com/media/0s0a5dng/spc-sedaconda-germany.pdf>.
27. Deutsche Krankenhausgesellschaft, GKV-Spitzenverband, Verband der privaten Krankenhausversicherung et al. Deutsche Kodierrichtlinien [online]. 2020 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: https://www.dkgev.de/fileadmin/default/Deutsche_Kodierrichtlinien_Version_2020.pdf.
28. Destatis. Auszug aus Operationen und Prozeduren an vollstationären Patienten [online]. 2021 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=23141-0102&bypass=true&levelindex=0&levelid=1614858221834#abreadcrumb>.

29. Kim HH, Choi SC, Ahn JH et al. Analysis of trends in usage of analgesics and sedatives in intensive care units of South Korea: A retrospective nationwide population-based study. *Medicine* 2018; 97(35): e12126-e12126. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012126>.
30. 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. <https://dx.doi.org/10.1097/01.Ccm.0000254339.18639.1d>.
31. Soliman HM, Mélot C, Vincent JL. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *BJA: British Journal of Anaesthesia* 2001; 87(2): 186-192. <https://dx.doi.org/10.1093/bja/87.2.186>.
32. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Kennzahlen und Faustformeln, Stand Juli 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
33. Destatis. Bevölkerung in Deutschland, Stichtag 31.12.2020 [online]. 2021 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
34. Destatis. Gesundheit; Grunddaten der Krankenhäuser 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/grunddaten-krankenhaeuser-2120611177004.pdf?__blob=publicationFile.
35. Baxter Deutschland. Propofol Baxter 20 mg/ml MCT Emulsion zur Injektion/Infusion [online]. 2019 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2020-11/propofol_20_fs.pdf.
36. Ethypharm GmbH. Fachinformation Dexmedetomidin Ethypharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand August 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: <https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/sites/2/2020/11/FI-Dexmedetomidin-2020-08.pdf>.
37. Ethypharm GmbH. Fachinformation Midazolam Ethypharm Kalceks 5 mg/ml Injektions-/Infusionslösung, Stand August 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 01.11.2021]. URL: https://www.ethypharm.de/wp-content/uploads/sites/2/2021/06/FI-Midazolam-Ethypharm-Kalceks-5mg_ml-Injektions-Infusionsl%C3%B6sung.pdf.
38. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 03.11.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=30612863&p_sprache=D&p_he lp=0&p_indnr=223&p_indsp=99999999&p_ityp=H&p_fid=

Anhang A Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

PubMed

Suchoberfläche: NLM

#	Query
#0	Search: Clipboard
#1	Search: Isoflurane Filters: English, German Sort by: Most Recent
#2	Search: Sedation Filters: English, German Sort by: Most Recent
#3	Search: #1 AND #2 Filters: English, German Sort by: Most Recent
#4	Search: (Therapy/Narrow[filter]) AND #3 Filters: English, German Sort by: Most Recent
#5	Search: #4 NOT ((animals[mh:noexp] NOT humans[mh:noexp]) OR comment[pt] OR editorial[pt] OR review[pt] OR meta analysis[pt] OR case report[tw] OR consensus[mh] OR guideline[pt] OR history[sh]) Filters: English, German Sort by: Most Recent
#6	Search: 34454654 Filters: English, German Sort by: Most Recent
#7	Search: Similar articles for PMID: 34454654 Filters: English, German
#8	Search: #0 AND #7 Filters: English, German Sort by: Most Recent
#9	Search: #5 OR #8 Filters: English, German Sort by: Most Recent

Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
sedation AND isoflurane [OTHER TERMS]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
isofluran*

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
isoflurane AND sedation

Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Isofluran vs. Propofol

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SED001	RCT, offen, parallel	Erwachsene im Alter von ≥ 18 Jahren, die <ul style="list-style-type: none"> ▪ zu Behandlungsbeginn bereits ≤ 48 Stunden invasiv beatmet und mit Propofol sediert sind^b ▪ für ≥ 24 Stunden klinisch wahrscheinliche Indikation für eine invasive Beatmung und Sedierung^c 	Isofluran (N = 150) Propofol (N = 151)	Screening: bis zu 48 Stunden Behandlung: bis zu 48 ± 6 Stunden Beobachtung: bis zu 30 Tage ^d	21 Zentren in Deutschland und 3 Zentren in Slowenien 07/2017–02/2020	primär: Zeitanteil, für den eine adäquate Sedierungstiefe aufrechterhalten wurde. sekundär: Mortalität, Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die die verordnete Zielsedierungstiefe in den 8 h vor Randomisierung zu keinem Zeitpunkt erreicht haben, wurden ausgeschlossen.</p> <p>c. verordnete Zielsedierungstiefe innerhalb des RASS-Bereichs -1 bis -4</p> <p>d. Die Beobachtung bis 30 Tage wurde im Zuge eines Protokoll-Amendments hinzugefügt, nachdem in Deutschland bereits 150 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Für einige dieser Patientinnen und Patienten liegen daher keine Daten für diesen Beobachtungszeitraum vor.</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RASS: Richmond Agitation Sedation Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Isofluran vs. Propofol

Studie	Intervention	Vergleich
SED001	<p>Isofluran 100 % inhalativ via Sedaconda ACD</p> <p>Initiierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3,0 ml/h Isofluran ▪ gleichzeitiges Absetzen anderer Sedativa <p>Titration</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bewertung des RASS alle 15 Minuten ▪ schrittweise Anpassung der Dosis um 0,5–1,0 ml/h zur Erreichung der Zielsedierungstiefe^a <p>Erhaltung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der Gabe für 48 ± 6 Stunden ▪ Bewertung des RASS alle 2 Stunden <p>Notfall („Rescuetherapie“)^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Isofluran-Bolus von 0,3–0,5 ml bis zu 4-mal pro Stunde ▪ Midazolam-Bolus von 20 µg/kg 1-mal pro Stunde 	<p>Propofol 2 % intravenös</p> <p>Initiierung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Propofoldosis wie vor Randomisierung ▪ gleichzeitiges Absetzen anderer Sedativa <p>Titration</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bewertung des RASS alle 15 Minuten ▪ schrittweise Anpassung der Dosis um 0,5–0,8 mg/kg/h (wenn nötig 0,3–4,0 mg/kg/h) zur Erreichung der Zielsedierungstiefe^a <p>Erhaltung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fortführung der Gabe für 48 ± 6 Stunden ▪ Bewertung des RASS alle 2 Stunden <p>Notfall („Rescuetherapie“)^b</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Propofol-Bolus von 0,3–0,5 mg/kg bis zu 4-mal pro Stunde ▪ Midazolam-Bolus von 20 µg/kg 1-mal pro Stunde
<p>Nötige Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sedierung mit Propofol ≤ 48 Stunden vor Behandlungsbeginn <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ analgetische Behandlung mit Sufentanil oder anderen Opioiden^c ▪ Behandlungen zur Sicherheit und Gesundheit des Patienten bzw. der Patientin <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere Sedativa außer Midazolam-Bolusdosen als Notfalltherapie ▪ Ketamin, Clonidin, Midazolam als Infusion und kontinuierliche Behandlung mit Muskelrelaxanzien 		
<p>a. verordnete Zielsedierungstiefe innerhalb des RASS-Bereichs –1 bis –4</p> <p>b. Falls eine Agitation nicht innerhalb von 30 Minuten mithilfe der Notfalltherapie behandelt werden konnte oder die Notfalltherapie mehrere Stunden nacheinander benötigt wurde, wurde die Patientin bzw. der Patient von der Studie ausgeschlossen und nach ärztlicher Maßgabe behandelt</p> <p>c. andere Opioide nur, wenn Behandlung mit Sufentanil unzureichend; der gleichzeitige Einsatz mehrerer Opioide musste klinisch indiziert sein und erklärt werden.</p> <p>ACD: Anaesthetic Conserving Device; RASS: Richmond Sedation Agitation Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation, Dauer der Beobachtung sowie Studien- und Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Isofluran vs. Propofol (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Isofluran N ^a = 150	Propofol N ^a = 151
SED001		
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (12)	64 (13)
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	35 / 65
Region, n (%)		
Deutschland	143 (95,3)	143 (94,7)
Slowenien	7 (4,7)	8 (5,3)
SAPS II [Punkte], MW (SD) ^{b, c}	42,3 (16,9)	43,8 (18,5)
SOFA-Score [Punkte], MW (SD) ^{d, e}	9,0 (4,1)	9,7 (3,7)
Zeit auf der Intensivstation zu Studienbeginn [Stunden], Median (Q1; Q3)	22 (2; 44)	25 (3; 48)
Zeit am Beatmungsgerät zu Studienbeginn [Stunden], Median (Q1; Q3)	17 (8; 31)	16 (8; 28)
Verschriebene Zielsedierungstiefe (RASS), n (%)		
-1	7 (4,7)	7 (4,6)
-2	12 (8,0)	9 (6,0)
-3	36 (24,0)	32 (21,2)
-4	95 (63,3)	103 (68,2)
Grund für die Aufnahme auf die Intensivstation, n (%)		
Medizinisch	59 (39,3)	61 (40,4)
Neurochirurgisch	1 (0,7)	1 (0,7)
Chirurgisch	86 (57,3)	82 (54,3)
Trauma	4 (2,7)	7 (4,6)
Art der Aufnahme auf die Intensivstation, n (%)		
als Notfall	98 (65,3)	98 (64,9)
geplant	51 (34,0)	53 (35,1)
Infektion bei der Aufnahme, n (%)	72 (48,0)	78 (51,7)
7 Tage Beobachtungsdauer, n (%) ^f	98 (65,3)	101 (66,9)
30 Tage Beobachtungsdauer, n (%) ^g	59 (39,3)	71 (47,0)
Therapieabbruch, n (%)	4 (2,7 ^h)	4 (2,6 ^h)
Studienabbruch ⁱ , n (%)	4 (2,7)	5 (3,3)

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation, Dauer der Beobachtung sowie Studien- und Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Isofluran vs. Propofol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Isofluran	Propofol
Charakteristikum	N ^a = 150	N ^a = 151
Kategorie		
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. Es sind Punktzahlen von 0 bis 163 möglich, wobei höhere Werte ein höheres Mortalitätsrisiko bedeuten.		
c. Werte liegen im Isofluran-Arm nur für 117 (78 %) und im Propofol-Arm für 117 (77 %) Patientinnen und Patienten vor		
d. Der Score wird für 6 Organsysteme ermittelt. Je Organsystem sind Punktzahlen von 0 bis 4 möglich, für den Gesamtscore sind Punktzahlen von 0 bis 24 möglich, wobei höhere Werte jeweils eine stärkere Organschädigung bedeuten.		
e. Werte liegen im Isofluran-Arm nur für 91 (61 %) und im Propofol-Arm für 100 (66 %) Patientinnen und Patienten vor		
f. Häufige Gründe für die fehlende Nachbeobachtung im Isofluran- vs. Propofol-Arm waren: Fehlende Einverständniserklärung (27 vs. 21), Tod (3 vs. 10), andere Gründe (18 vs. 13)		
g. Häufige Gründe für die fehlende Nachbeobachtung im Isofluran- vs. Propofol-Arm waren ab Tag 8 zusätzlich: Tod (25 vs. 14), andere Gründe (13 vs. 11)		
h. eigene Berechnung		
i. vor der Nachbeobachtung nach 24 Stunden		
m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RASS: Richmond Agitation Sedation Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SD: Standardabweichung; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; w: weiblich		

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Eberhart, Leopold	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?