

## 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 <sup>a</sup>
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 ( $\pm 6$  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  $\pm 6$  Stunden) weiterhin eine Indikation für eine Sedierung vorlag. Damit ist für diese Patientinnen und Patienten nur ein Teil des Sedierungszeitraums abgebildet, wodurch Aussagen zum Zusatznutzen für den Vergleich von Isofluran gegenüber Propofol als Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht möglich sind. Hinzu kommt, dass es keine inhaltlichen Gründe gibt, warum insbesondere im Isofluran-Arm bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ein Wechsel des Sedativums erfolgte. Für die Nutzenbewertung wären Daten notwendig, die den Einsatz der Studienmedikation über die gesamte Sedierungsdauer bis zur 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 <sup>a</sup>	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.