

Remimazolam (prozedurale Sedierung)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-161

Version: 1.0

Stand: 26.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2213

DOI: 10.60584/A25-161

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Remimazolam (prozedurale Sedierung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.12.2025

Interne Projektnummer

A25-161

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-161>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Remimazolam (prozedurale Sedierung); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-161>.

Schlagwörter

Remimazolam, Analgosedierung, Nutzenbewertung

Keywords

Remimazolam, Conscious Sedation, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Leopold Eberhart, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Philipps-Universität Marburg, 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

- Ulrike Mikulić
- Erika Baumbach
- Ulrich Grouven
- Maximilian Kind
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Snjezana Petzler
- Felix Schwarz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Remimazolam ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Remimazolam wird angewendet bei Erwachsenen zur prozeduralen Sedierung.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Remimazolam gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.12.2025 übermittelt.

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.

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, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). 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 Offenlegung von Beziehungen (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“. 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“ 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.11
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.12
I 6 Literatur	I.13
I Anhang A Suchstrategien.....	I.14
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.15

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remimazolam.....	I.5
Tabelle 3: Remimazolam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remimazolam.....	I.8
Tabelle 5: Remimazolam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 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 Remimazolam gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.12.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Remimazolam im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur prozeduralen Sedierung erwachsener Patientinnen und Patienten.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remimazolam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
prozedurale Sedierung erwachsener Patientinnen und Patienten	individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Propofol▪ Midazolam▪ Dexmedetomidin
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Art und Dauer des diagnostischen oder chirurgischen Eingriffs und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine geeigneten Studien für die Nutzenbewertung von Remimazolam. Die Informationsbeschaffung des pU ist jedoch nicht geeignet, die Vollständigkeit des

Suchergebnisses sicherzustellen. Die Überprüfung der Suchstrategien ergab, dass durch die verwendeten Suchbegriffe die Recherchen sowohl in den bibliografischen Datenbanken als auch in den Studienregistern nicht in ausreichender Sensitivität durchgeführt wurden.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden mehrere für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevante RCTs identifiziert. Dazu zählen die 5 Zulassungsstudien des pU zum Vergleich von Remimazolam mit Midazolam innerhalb der zu bewertenden Indikation: CNS7056-003, CNS7056-004, CNS7056-006, CNS7056-008 und CNS7056-015. Der pU schließt diese Studien jedoch alle über das Kriterium „Vergleichstherapie nicht erfüllt“ aus und bereitet diese Studien entsprechend nicht in Modul 4 A des Dossiers auf. Eine nähere Erläuterung für den Ausschluss dieser Studien fehlt. Darüber hinaus wurden über die Suche in Studienregistern mehr als 20 weitere potenziell relevante Studien für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert, von denen der pU einen Teil ebenfalls in seiner Suche identifiziert, jedoch ebenfalls ohne nähere Erläuterungen ausgeschlossen hat. Einen großen Teil der potenziell relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern hat der pU jedoch aufgrund der oben beschriebenen Limitationen bei der Suchstrategie gar nicht identifiziert, sodass diese in seinem Dossier entsprechend nicht berücksichtigt wurden.

Fazit zur Informationsbeschaffung des pU– Dossier inhaltlich unvollständig

Die Informationsbeschaffung des pU ist aufgrund der mangelnden Sensitivität der Recherche zum einen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Zum anderen schließt der pU die von ihm identifizierten potenziell relevante Studien ohne adäquate Erläuterung von der Nutzenbewertung aus. Das Dossier des pU ist somit insgesamt inhaltlich unvollständig.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remimazolam 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 Remimazolam.

Tabelle 3: Remimazolam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
prozedurale Sedierung erwachsener Patientinnen und Patienten	individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Propofol ▪ Midazolam ▪ Dexmedetomidin 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Art und Dauer des diagnostischen oder chirurgischen Eingriffs und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten getroffen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Remimazolam im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur prozeduralen Sedierung erwachsener Patientinnen und Patienten.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remimazolam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
prozedurale Sedierung erwachsener Patientinnen und Patienten	individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Propofol▪ Midazolam▪ Dexmedetomidin
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Art und Dauer des diagnostischen oder chirurgischen Eingriffs und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Remimazolam (Stand zum 05.11.2025)
- bibliografische Recherche zu Remimazolam (letzte Suche am 05.11.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Remimazolam (letzte Suche am 05.11.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Remimazolam (letzte Suche am 05.11.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Remimazolam (letzte Suche am 15.01.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert durch seine Informationsbeschaffung keine geeigneten Studien für die Nutzenbewertung von Remimazolam.

Die Informationsbeschaffung des pU ist jedoch nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Überprüfung der Suchstrategien ergab, dass durch die verwendeten Suchbegriffe die Recherchen sowohl in den bibliografischen Datenbanken als auch in den Studienregistern nicht in ausreichender Sensitivität durchgeführt wurden. Beispielsweise schränkt der pU seine Suchen in MEDLINE, Central und ClinicalTrials.gov mit spezifischen Phrasen wie „Conscious Sedation“ oder „Procedural Sedation“ stark ein. Häufig wird jedoch nur der Oberbegriff „Sedation“ genannt, wie z. B. in den Übersichtsarbeiten von Barbosa et al. [2] und Koo et al. [3] zu Remimazolam und Propofol zur Sedierung bei der gastrointestinalen Endoskopie bzw. Koloskopie.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden mehrere für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevante RCTs identifiziert. Dazu zählen die 5 Zulassungsstudien des pU: CNS7056-003 [4], CNS7056-004 [5], CNS7056-006 [6], CNS7056-008 [7] und CNS7056-015 [8]. In die genannten Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entweder eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes (Studie CNS7056-003), eine Bronchoskopie (Studie CNS7056-008) oder eine Koloskopie (Studien CNS7056-004, CNS7056-006 und CNS7056-015) erhalten sollten. In allen Studien wurde Remimazolam mit Midazolam als Sedativum, zumeist jeweils in Kombination mit Fentanyl, verglichen. Der pU schließt diese Studien jedoch alle über das Kriterium „Vergleichstherapie nicht erfüllt“ aus und bereitet diese Studien entsprechend nicht in Modul 4 A des Dossiers auf. Eine nähere Erläuterung zum Ausschluss dieser Studien fehlt. Auf

Basis der vorliegenden Informationen ist der pauschale Ausschluss dieser Studien durch den pU über das Kriterium „Vergleichstherapie nicht erfüllt“ nicht nachvollziehbar, da Midazolam eine in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA benannte Option im Rahmen der individualisierten Therapie im Anwendungsgebiet ist. Die genannten Studien ermöglichen daher potenziell Aussagen für Patientinnen und Patienten, für die Midazolam eine geeignete individualisierte Therapie darstellt.

Darüber hinaus wurden über die Suche in Studienregistern mehr als 20 weitere potenziell relevante Studien für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Einen Teil dieser Studien hat der pU ebenfalls in seiner Suche identifiziert, jedoch anschließend ohne nähere Erläuterungen ausgeschlossen. Dazu zählt z. B. die Studie 2023-503470-21-00 [9], in der Remimazolam mit Midazolam, jeweils in Kombination mit Fentanyl, als Sedativum bei der Koloskopie verglichen wird, die der pU ohne weitere Erläuterung über das Kriterium „Intervention“ ausschließt. Auch der Ausschluss dieser Studien ist auf Basis der verfügbaren Informationen nicht nachvollziehbar. Einen großen Teil der potenziell relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern hat der pU jedoch aufgrund der oben beschriebenen Limitationen bei der Suchstrategie gar nicht identifiziert, sodass diese in seinem Dossier entsprechend nicht berücksichtigt wurden. Hierzu gehört beispielsweise die Studie NCT05994547 zu Remimazolam im Vergleich mit Midazolam als Sedativum bei der Bronchoskopie [10].

Fazit zur Informationsbeschaffung des pU – Dossier inhaltlich unvollständig

Die Informationsbeschaffung des pU ist aufgrund der mangelnden Sensitivität der Recherche zum einen nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Zum anderen schließt der pU von ihm identifizierte potenziell relevante Studien ohne adäquate Erläuterung von der Nutzenbewertung aus. Das Dossier des pU ist somit insgesamt inhaltlich unvollständig.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Remimazolam im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur prozeduralen Sedierung erwachsener Patientinnen und Patienten liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Remimazolam gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Remimazolam – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
prozedurale Sedierung erwachsener Patientinnen und Patienten	individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Propofol▪ Midazolam▪ Dexmedetomidin	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Art und Dauer des diagnostischen oder chirurgischen Eingriffs und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird laut G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Barbosa EC, Espírito Santo PA, Baraldo S et al. Remimazolam versus propofol for sedation in gastrointestinal endoscopic procedures: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2024; 132(6): 1219-1229. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.02.005>.
3. Koo BW, Na HS, Park SH et al. Comparison of the Safety and Efficacy of Remimazolam and Propofol for Sedation in Adults Undergoing Colonoscopy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)* 2025; 61(4). <https://doi.org/10.3390/medicina61040646>.
4. Borkett KM, Riff DS, Schwartz HI et al. A Phase IIa, randomized, double-blind study of remimazolam (CNS 7056) versus midazolam for sedation in upper gastrointestinal endoscopy. *Anesth Analg* 2015; 120(4): 771-780. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000000548>.
5. Pambianco DJ, Borkett KM, Riff DS et al. A phase IIb study comparing the safety and efficacy of remimazolam and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83(5): 984-992. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.08.062>.
6. Rex DK, Bhandari R, Desta T et al. A phase III study evaluating the efficacy and safety of remimazolam (CNS 7056) compared with placebo and midazolam in patients undergoing colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018; 88(3): 427-437.e6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2018.04.2351>.
7. Pastis NJ, Yarmus LB, Schippers F et al. Safety and Efficacy of Remimazolam Compared With Placebo and Midazolam for Moderate Sedation During Bronchoscopy. *Chest* 2019; 155(1): 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.015>.
8. Rex DK, Bhandari R, Lorch DG et al. Safety and efficacy of remimazolam in high risk colonoscopy: A randomized trial. *Dig Liver Dis* 2021; 53(1): 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.039>.
9. Armbrecht AC, Kovacevic B, Rasmussen MD et al. Efficacy of remimazolam with fentanyl vs midazolam with fentanyl for sedation in screening colonoscopy: Randomized controlled study. *Endosc Int Open* 2025; 13: a26551083. <https://doi.org/10.1055/a-2655-1083>.
10. Kim SH, Cho JY, Kim M et al. Safety and efficacy of remimazolam compared with midazolam during bronchoscopy: a single-center, randomized controlled study. *Sci Rep* 2023; 13(1): 20498. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47271-w>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Remimazolam

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](Sedation OR Anaesthesia OR Anesthesia) AND AREA[InterventionSearch](remimazolam OR CNS-7056 OR ONO-274)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
remimazolam* OR CNS-7056 OR (CNS 7056) OR CNS7056 OR ONO-2745 OR (ONO-2745) OR ONO2745

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
remimazolam, CNS-7056, CNS7056, ONO-2745, ONO2745 [Contain any of these terms]

I Anhang B 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.

„Anwendungsgebiet A: Prozedurale Sedierung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Remimazolam darf nur durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung im Bereich der Sedierung angewendet werden. Der Patient ist während des gesamten Verfahrens von einem separaten Arzt/medizinischem Fachpersonal zu überwachen, der nicht an der Durchführung des Eingriffs beteiligt ist und dessen einzige Aufgabe in der Überwachung des Patienten besteht. Dieses Personal muss in der Erkennung und Behandlung von Atemwegsobstruktionen, Hypoventilation und Apnoe geschult sein, einschließlich in der Erhaltung freier Atemwege, in der unterstützenden Beatmung und in der kardiovaskulären Wiederbelebung. Die Atem- und Herzfunktion des Patienten muss kontinuierlich überwacht werden. Arzneimittel zur Wiederbelebung und dem Alter und der Größe des Patienten angemessene Ausrüstung zur Wiederherstellung freier Atemwege und zur Beatmung mittels Beatmungsbeutel/Ventil/Maske müssen sofort verfügbar sein. Ein Arzneimittel zur Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung (Flumazenil) muss sofort zur Anwendung verfügbar sein.

Dosierung

Die Dosis von Remimazolam muss für den jeweiligen Patienten individuell titriert werden, um eine wirksame Dosis zu erhalten, mit der die gewünschte Sedierungstiefe erreicht wird und Nebenwirkungen minimiert werden (siehe Tabelle 1-13). Bei Bedarf können zusätzliche Dosen angewendet werden, um die gewünschte Sedierungstiefe zu induzieren oder aufrechtzuerhalten. Vor der Anwendung zusätzlicher Dosen sollten mindestens 2 Minuten verstreichen, um die sedierende Wirkung vollständig beurteilen zu können. Wenn mit 5 Dosen Remimazolam innerhalb von 15 Minuten nicht die gewünschte Sedierungstiefe erreicht wird, ist die zusätzliche oder alleinige Gabe eines weiteren Sedativums zu erwägen. Remimazolam ist mit einem schnellen Einsetzen und Abklingen der Sedierung assoziiert. In klinischen Prüfungen wurde die tiefste Sedierung 3 - 3,5 Minuten nach dem ersten Bolus erreicht, und die Patienten wurden 12 – 14 Minuten nach der letzten Remimazolam-Dosis vollständig wach. Gleichzeitig angewendete Opioid-Arzneimittel erhöhen bekanntermaßen die sedierende Wirkung von Remimazolam und dämpfen die Ventilationsantwort auf eine Stimulation mit Kohlendioxid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 1-13: Dosierungsleitfaden für Erwachsene*

	Erwachsene im Alter von < 65 Jahren	Ältere Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und/oder mit ASA# III-IV und/oder Körpergewicht < 50 kg
Prozedurale Sedierung mit Opioid**	<u>Induktion</u> Opioid anwenden* 1 bis 2 Min. warten Anfangsdosis: Injektion: 5 mg (2 ml) über 1 Min. 2 Min. warten <u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) über 15 Sek. Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 33 mg.	<u>Induktion</u> Opioid anwenden* 1 bis 2 Min. warten Anfangsdosis: Injektion: 2,5 mg-5 mg (1 ml-2 ml) über 1 Min. 2 Min. warten <u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 1,25 mg-2,5 mg (0,5 ml-1 ml) über 15 Sek. Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 17,5 mg.
Prozedurale Sedierung ohne Opioid	<u>Induktion</u> Injektion: 7 mg (2,8 ml) über 1 Min. 2 Min. warten <u>Erhaltung/Titration</u> Injektion: 2,5 mg (1 ml) über 15 Sek. Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 33 mg.	<u>Induktion</u> Injektion: 2,5 mg-5 mg (1 ml-2 ml) über 1 Min. 2 Min. warten Erhaltung/Titration Injektion: 1,25 mg-2,5 mg (0,5 ml-1 ml) über 15 Sek. Die in den klinischen Prüfungen angewendete maximale Gesamtdosis betrug 17,5 mg.

* Für die Anwendung bei Patienten, die gleichzeitig Opioid, ZNS-dämpfende Substanzen, Alkohol oder Benzodiazepine einnehmen/anwenden, siehe Abschnitt 4.4.

** z. B. 50 Mikrogramm Fentanyl oder eine angemessen reduzierte Dosis für ältere oder geschwächte Patienten. Für die in klinischen Prüfungen angewendeten Fentanyl-Dosen, siehe Abschnitt 5.1.

Körperlicher Zustand nach der American Society of Anesthesiologists (ASA)

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten, Patienten mit American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA III-IV) und Patienten mit Körpergewicht < 50 kg

Ältere Patienten und Patienten mit ASA III-IV reagieren möglicherweise empfindlicher auf die Wirkungen von Sedativa. Vor der Anwendung von Remimazolam ist daher eine sorgfältige Beurteilung des Gesamtzustands von Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und/oder Patienten mit ASA III-IV, insbesondere Patienten mit niedrigem Körpergewicht (<

50 kg), bei der Entscheidung über individuelle Dosisanpassungen für diese Patienten besonders relevant (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Unabhängig vom Grad der Nierenfunktionsstörung (einschließlich bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate [GFR] < 15 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Das metabolisierende Enzym (Carboxylesterase-1 [CES-1]) für Remimazolam befindet sich hauptsächlich in der Leber, und die Clearance von Remimazolam wird durch zunehmende Grade einer Leberfunktionsstörung beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit leichter (Child-Pugh-Scores 5 und 6) oder mäßiger (Child-Pugh-Scores 7 bis 9) Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Scores 10 bis 15; Daten von nur 3 Patienten in klinischen Prüfungen) können die klinischen Wirkungen ausgeprägter sein und länger andauern als bei gesunden Patienten. Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich, aber bei diesen Patienten ist bei der Auswahl des Zeitpunkts der Dosistitration sowie bei der Titration von Remimazolam zur Erzielung der gewünschten Wirkung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remimazolam bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Remimazolam ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Remimazolam muss vor der Anwendung mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) rekonstituiert werden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung sowie zur Anwendung mit anderen Flüssigkeiten, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Instabile Myasthenia gravis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiorespiratorische Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Remimazolam wurde über kardiorespiratorische Nebenwirkungen berichtet, einschließlich Atemdepression, Bradykardie und Hypotonie. Die Anwendung von Remimazolam kann mit einem vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz (um 10 bis 20 Schläge pro Minute) bereits 30 Sekunden nach Beginn der Dosisgabe (entsprechend dem Zeitpunkt der Remimazolam-Höchstkonzentration) einhergehen, bevor dieser ca. 30 Minuten nach Ende der Gabe abklingt. Dieser Anstieg der Herzfrequenz fällt mit einem Abfall des Blutdrucks zusammen und kann die QT-Korrektur für die Herzfrequenz durcheinanderbringen, was zu einer geringfügigen Verlängerung der nach Fridericia korrigierten QT-Zeit (QTcF) in den ersten Minuten nach der Dosisgabe führt. Besondere Aufmerksamkeit ist bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren), bei Patienten mit eingeschränkter Atem- und/oder Herzfunktion oder bei Patienten mit einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung von Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam und Opioiden kann zu starker Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Bei Patienten, die seit längerer Zeit Opioide anwenden, ist Vorsicht geboten; es sollte nicht angenommen werden, dass diese Wirkungen bei diesen Patienten schwächer ausfallen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitiger Konsum von Alkohol / gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam mit Alkohol und/oder ZNS-dämpfenden Substanzen ist zu vermeiden. Der Konsum von Alkohol ist vor der Gabe von Remimazolam für 24 Stunden zu vermeiden. Eine derartige gleichzeitige Anwendung kann die klinischen Wirkungen von Remimazolam potenziell verstärken, was möglicherweise zu einer schweren Sedierung oder einer klinisch relevanten Atemdepression führt (siehe Abschnitt 4.5).

Chronische Anwendung von ZNS-dämpfenden Substanzen

Patienten, die eine chronische Therapie mit Benzodiazepinen (z. B. zur Behandlung von Insomnie oder Angststörungen) erhalten, können eine Toleranz gegenüber den sedierenden Wirkungen von Remimazolam entwickeln. Daher ist unter Umständen eine höhere kumulative Dosis Remimazolam erforderlich, um die gewünschte Sedierung zu erreichen. Es wird empfohlen, das in Abschnitt 4.2 angegebene Titrationsschema zu

befolgen und eine Aufdosierung basierend auf dem Ansprechen des Patienten auf die Sedierung vorzunehmen, bis die gewünschte Sedierungstiefe erreicht ist (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung

Remimazolam darf nur durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal mit Erfahrung im Bereich der Sedierung angewendet werden, die nicht an der Durchführung des Eingriffs beteiligt sind; die Anwendung muss in einer Umgebung erfolgen, die vollständig für die Überwachung und Unterstützung der Atem- und Herz-Kreislauf-Funktion ausgerüstet ist. Das anwendende Personal muss angemessen in der Erkennung und Behandlung erwarteter Nebenwirkungen geschult sein, einschließlich der respiratorischen und kardialen Wiederbelebung (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten sind während und nach dem Eingriff engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Der Arzt muss außerdem die typische Zeit kennen, die Patienten benötigen, um sich von den Wirkungen von Remimazolam und den in den klinischen Prüfungen gleichzeitig angewendeten Opioiden zu erholen (siehe Abschnitt 5.1), sich aber der Tatsache bewusst sein, dass sich dies von Patient zu Patient unterscheiden kann. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen, bis sie sich nach Ansicht des Arztes ausreichend erholt haben.

Amnesie

Remimazolam kann eine anterograde Amnesie auslösen. Eine längere anhaltende Amnesie kann bei ambulanten Patienten, bei denen eine Entlassung nach dem Eingriff geplant ist, ein Problem darstellen. Nach Erhalt von Remimazolam sind Patienten zu untersuchen und von Ihrem Arzt nur nach angemessener Beratung und mit ausreichender Unterstützung aus dem Krankenhaus oder der Praxis zu entlassen.

Leberfunktionsstörung

Die klinischen Wirkungen können bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund der herabgesetzten Clearance ausgeprägter sein und länger andauern (siehe Abschnitt 5.2). Besondere Aufmerksamkeit ist bei der Wahl des Zeitpunktes der Dosistitration erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Diese Patienten sind möglicherweise anfälliger für das Auftreten einer Atemdepression (siehe Abschnitt 4.8,).

Myasthenia gravis

Bei Anwendung von Remimazolam bei Patienten mit Myasthenia gravis ist besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3).

Drogenmissbrauch und körperliche Abhängigkeit

Bei Remimazolam besteht Potenzial für Missbrauch und die Entwicklung einer Abhängigkeit. Dies sollte bei der Verordnung oder der Anwendung von Remimazolam berücksichtigt werden, wenn Bedenken über ein erhöhtes Zweckentfremdungs- oder Missbrauchsrisiko bestehen.

Sonstige Bestandteile

Dextran

Dieses Arzneimittel enthält in jeder Durchstechflasche 79,13 mg Dextran 40. Dextrane können bei manchen Patienten anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen auslösen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen

Remimazolam wird durch CES, Typ 1A metabolisiert. Es wurden keine In-vivo-Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Die In-vitro-Daten sind in Abschnitt 5.2 zusammengefasst.

Pharmakodynamische Arzneimittelwechselwirkungen

Erhöhte Sedierung bei Anwendung zusammen mit ZNS-dämpfenden Substanzen und Opioiden Die gleichzeitige Anwendung vom Remimazolam mit Opioiden und ZNS-dämpfenden Substanzen, einschließlich Alkohol, führt wahrscheinlich zu einer verstärkten Sedierung und einer kardiorespiratorischen Depression. Beispiele hierfür sind Opiatderivate (die als Analgetika, Antitussiva oder Substitutionstherapien angewendet werden), Antipsychotika, andere Benzodiazepine (die als Anxiolytika oder Hypnotika angewendet werden), Barbiturate, Propofol, Ketamin, Etomidat, sedierende Antidepressiva, ältere H1-Antihistaminika und zentral wirkende blutdrucksenkende Arzneimittel. Die gleichzeitige Anwendung von Remimazolam und Opioiden kann zu starker Sedierung und Atemdepression führen. Patienten sind im Hinblick auf eine etwaige Atemdepression und die Sedierungstiefe zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Der Konsum von Alkohol ist vor der Gabe von Remimazolam für 24 Stunden zu vermeiden, da dieser die sedierende Wirkung von Remimazolam erheblich verstärken kann (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Remimazolam bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Byfavo während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Byfavo und sein Metabolit (CNS7054) in die Muttermilch übergehen. Die vorliegenden toxikologischen Daten aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Remimazolam und CNS7054 in die Muttermilch übergehen (für Details, siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden; daher ist die Anwendung von Remimazolam bei stillenden Müttern zu vermeiden. Wenn die Notwendigkeit zur Anwendung von Remimazolam besteht, wird empfohlen, das Stillen nach der Anwendung 24 Stunden lang zu unterbrechen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Remimazolam auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden im Zusammenhang mit der Remimazolam-Behandlung keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Remimazolam hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Vor dem Erhalt von Remimazolam ist der Patient zu warnen, bis zur vollständigen Erholung kein Fahrzeug zu führen und keine Maschinen zu bedienen. Ein Arzt sollte entscheiden, wann der Patient nach Hause entlassen werden oder seine normalen Aktivitäten wiederaufnehmen kann; für die Entscheidung sind die Daten zur Erholung der Patienten aus zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen heranzuziehen (siehe Abschnitt 5.1). Es wird empfohlen, dass der Patient bei der Rückkehr nach Hause nach der Entlassung entsprechende Beratung und Unterstützung erhält (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit intravenösem Remimazolam behandelt wurden, sind Hypotonie (37,2 %), Atemdepression (13,1 %) und Bradykardie (6,8 %). Es müssen Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um in der klinischen Praxis auf das Auftreten dieser Nebenwirkungen entsprechend reagieren zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der intravenösen Anwendung von Remimazolam, die in kontrollierten klinischen Studien zur prozeduralen Sedierung sowie nach der Marktzulassung beobachtet wurden, sind nachstehend in Tabelle 1-14 Tabelle 1-14 aufgeführt, klassifiziert nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeit. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1-14: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Erkrankungen des Nervensystems Häufig Häufig Gelegentlich	Kopfschmerzen Schwindelgefühl Somnolenz
Herzerkrankungen Häufig	Bradykardie ^{1*}
Gefäßerkrankungen Sehr häufig	Hypotonie ^{2*}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Sehr häufig Gelegentlich	Atemdepression ^{3*} Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig Häufig	Übelkeit Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Anwendungsstelle Gelegentlich Gelegentlich	Schüttelfrost Kältegefühl

¹ Bradykardie umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Bradykardie, Sinusbradykardie und Herzfrequenz erniedrigt.

² Hypotonie umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypotonie, diastolische Hypotonie, Blutdruck erniedrigt, systolischer Blutdruck erniedrigt und diastolischer Blutdruck erniedrigt.

³ Atemdepression umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypoxie, Atemfrequenz erniedrigt, respiratorische Azidose, Bradypnoe, Dyspnoe, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Atemgeräusch anomal, Hypopnoe, Atemdepression und Atemstörung

* Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen Hypotonie, Atemdepression und Bradykardie stellen medizinische Konzepte da, die eine Gruppe von Ereignissen umfassen (siehe Fußnoten 1–3 unter Tabelle 1-15/Tabelle 1-14); die Inzidenzen jener Nebenwirkungen, die bei mindestens 1 % der mit Remimazolam behandelten Patienten gemeldet wurden, sind nachstehend in Tabelle 1-15 nach Schweregrad angegeben:

Tabelle 1-15: Ausgewählte Nebenwirkungen

Nebenwirkung Begriff für gemeldetes Ereignis	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Bradykardie			
Bradykardie	6,0 %	0,1 %	0,4 %
Hypotonie			
Hypotonie	30,1 %	1,1 %	0,1 %
Diastolische Hypotonie	8,7 %	0	0
Atemdepression			
Hypoxie	8,0 %	0,9 %	0,3 %
Atemfrequenz erniedrigt	1,5 %	0,4 %	0

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten und/oder Patienten mit ASA III-IV

In kontrollierten Studien zur prozeduralen Sedierung traten Ereignisse, die unter den Begriffen Hypotonie (47,0 % vs. 33,3 %) und Atemdepression (22,8 % vs. 9,0 %) gruppiert waren, bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren häufiger auf als bei Patienten unter 65 Jahren. Außerdem wiesen Patienten mit ASA III-IV höhere Häufigkeiten für Hypotonie (43,6 % vs. 35,6 %) und Atemdepression (17,6 % vs. 11,8 %) auf als Patienten mit ASA I-II. Fortgeschrittenes Alter und ASA waren nicht mit einer erhöhten Häufigkeit von Bradykardie assoziiert. Siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Atemdepression (Hypoxie/Sauerstoffsättigung erniedrigt) wurden bei 2 von 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und bei 1 von 3 Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung gemeldet, die in einer dedizierten Studie zur Beurteilung von Remimazolam bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgenommen waren. Siehe auch Abschnitt 4.2.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es wird davon ausgegangen, dass sich eine Überdosierung mit Remimazolam symptomatisch in einer Verstärkung seiner pharmakologischen Wirkungen sowie in einem oder mehreren der folgenden Anzeichen und Symptome äußern kann: Schwindelgefühl, Verwirrtheit, Benommenheit, verschwommenes Sehen oder Nystagmus, Agitiertheit, Schwäche, Hypotonie, Bradykardie, Atemdepression und Koma.

Maßnahmen bei Überdosierung

Die Vitalzeichen des Patienten sind zu überwachen, und unterstützende Maßnahmen sind, wie es der klinische Zustand des Patienten erfordert, einzuleiten, einschließlich der Sicherung freier Atemwege, Sicherstellung einer ausreichenden Beatmung und Legen eines adäquaten intravenösen Zugangs. Insbesondere erfordern die Patienten möglicherweise eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder das Zentralnervensystem betreffender Wirkungen.

Flumazenil, ein spezifischer Benzodiazepin-Rezeptor-Antagonist, ist für die vollständige oder teilweise Aufhebung der sedierenden Wirkungen von Benzodiazepinen angezeigt und kann in Situationen angewendet werden, in denen eine Überdosierung mit Remimazolam bekannt ist oder vermutet wird. Flumazenil ist als Ergänzung und nicht als Ersatz für eine korrekte Behandlung einer Benzodiazepin-Überdosierung vorgesehen. Flumazenil bewirkt lediglich eine Aufhebung der durch Benzodiazepin induzierten Wirkungen, nicht aber der Wirkungen anderer gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, wie z. B. von Opioiden. Mit Flumazenil behandelte Patienten sind über einen angemessenen Zeitraum nach der Behandlung auf erneute Sedierung, Atemdepression und andere Restwirkungen von Benzodiazepin zu überwachen. Da jedoch die Eliminationshalbwertszeit von Flumazenil etwa dieselbe ist wie die von Remimazolam, besteht nur ein geringes Risiko für eine erneute Sedierung nach der Gabe von Flumazenil.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.14
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.16
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.17
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.18	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.18
II 2.2 Verbrauch.....	II.18
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.20
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.21
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.21
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.23
II 2.7 Versorgungsanteile	II.25
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.26
II 4 Literatur	II.27

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: OPS-Codes der vom pU seinen Angaben nach berücksichtigten endoskopischen Prozeduren	II.9
Tabelle 2: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation.....	II.17
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Fall.....	II.23

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Fallzahl durchgeführter prozeduraler Sedierungen pro Jahr in der GKV	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASA-Status	American Society of Anesthesiologists Physical Status
CTD	Common Technical Document
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
KG	Körpergewicht
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1]. Demnach wird Remimazolam bei Erwachsenen zur prozeduralen Sedierung angewendet.

Der pU weist anstatt der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) die Anzahl der Fälle der durchgeführten prozeduralen Sedierungen pro Jahr aus.

Darüber hinaus schränkt der pU in seiner Herleitung die Anzahl der Fälle in der Zielpopulation auf Fälle mit Tracheobronchoskopien und Koloskopien sowie zusätzlich auf eine Untergruppe von Hochrisikopatientinnen- und Patienten ein (siehe Schritt 5 bis Schritt 8), die dem pU zufolge besonders von der Anwendung von Remimazolam profitieren. Hierbei ist anzumerken, dass sich diese zusätzliche Einschränkung nicht aus dem Anwendungsgebiet von Remimazolam [1] ergibt (siehe Abschnitt II 1.3.2).

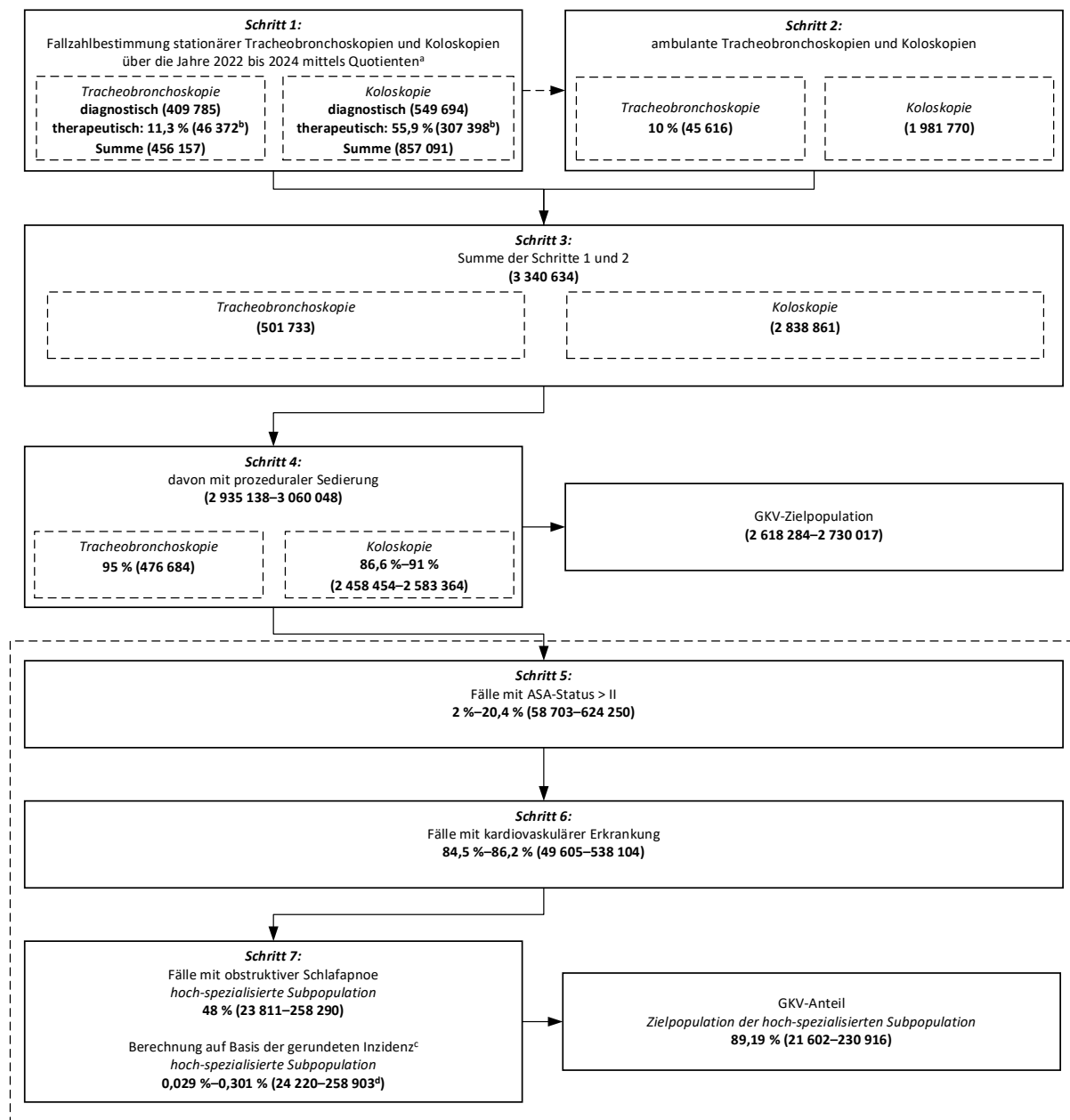
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz der Verfügbarkeit bestehender Behandlungsmöglichkeiten weiterhin Bedarf an der Erweiterung des therapeutischen Spektrums. Hierbei hebt der pU insbesondere ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, einen schnellen Wirkeintritt und vorhersehbare Erholungszeiten hervor.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Die Fallzahlen schätzt er über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Dabei entspricht die Fallzahl in Schritt 4 laut pU der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet.



Angaben des pU zur Anzahl an Fällen für den jeweiligen Schritt in Klammern (ggf. rundungsbedingte Abweichungen)

- Berechnung: Anzahl der therapeutischen Fälle geteilt die Anzahl der diagnostischen Fälle
- Angabe des pU als Produkt des jeweiligen Quotienten multipliziert mit den jeweiligen diagnostischen Fallzahlen stationärer Endoskopien über die Jahre 2022 bis 2024
- Quotient der Fallzahl von Patientinnen und Patienten dividiert durch den aktuellen Bevölkerungsstand (83 517 030 Personen [2])
- Angabe des pU als Produkt der gerundeten Inzidenz multipliziert mit dem aktuellen Bevölkerungsstand (83 517 030 Personen [2])

ASA-Status: American Society of Anesthesiologists Physical Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Fallzahl durchgeführter prozeduraler Sedierungen pro Jahr in der GKV

Allgemeine einleitende Aspekte

Als Ausgangsbasis seiner Berechnungen ermittelt der pU die Fallzahl diagnostischer bzw. therapeutischer Tracheobronchoskopien und Koloskopien im stationären und ambulanten Sektor. Er berücksichtigt keine weiteren Endoskopien oder anderweitigen Operationen bzw. Prozeduren in deren Rahmen gegebenenfalls eine prozedurale Sedierung erfolgen könnte, da laut pU eine Anwendung von Remimazolam aufgrund der durchgeführten klinischen Studien insbesondere für die von ihm berücksichtigten Prozeduren wahrscheinlich sei.

Der pU liefert in Modul 3 A 2 unterschiedliche GKV-Zielpopulationen: Einerseits liefert er Angaben zu Fällen, die laut pU dem Anwendungsgebiet von Remimazolam [1] entsprechen (siehe Schritt 4). Andererseits liefert der pU Angaben zu Fällen für eine hoch-spezialisierte Subpopulation, da laut pU die Behandlung mit Remimazolam aufgrund wirkstoffbezogener Eigenschaften insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (operationalisiert über den American-Society-of-Anesthesiologists-Physical-Status[ASA]-Status), mit verschiedenen Komorbiditäten oder im höheren Alter erfolgen wird.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Fallzahlen aus Schritt 4 maßgeblich für die Bewertung sind (siehe Abschnitt II 1.1 und Abschnitt II 1.3.2).

Schritt 1: Fallzahlbestimmung stationärer Tracheobronchoskopien und Koloskopien über die Jahre 2022 bis 2024 mittels Quotienten

Als Basis seiner Herleitung ermittelt der pU die durchschnittlichen Fallzahlen stationärer Tracheobronchoskopien und Koloskopien aus den Jahren 2022 bis 2024 über die Berechnung 1 Quotienten je Endoskopieart (Anzahl der therapeutischen Fälle geteilt durch die Anzahl der diagnostischen Fälle) basierend auf dem Jahr 2021. Dabei geht er seiner Angabe nach folgendermaßen vor:

Ermittlung der Quotienten

Zunächst identifiziert der pU jeweils die diagnostischen und therapeutischen Tracheobronchoskopien und Koloskopien im stationären Setting. Dazu verwendet er seiner Angabe nach die folgenden Codes aus dem Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Katalog heran (siehe Tabelle 1 [3,4]):

Tabelle 1: OPS-Codes der vom pU seinen Angaben nach berücksichtigten endoskopischen Prozeduren

Art	OPS-Codes
<i>Tracheobronchoskopie</i>	
diagnostisch	1-620
therapeutisch	5-314.01; 5-314.02; 5-314.21; 5-314.22; 5-319.1; 5-319.b; 5-320.0; 5-320.2; 5-320.3; 5-320.4; 5-320.5; 5-320.6; 5-320.7; 5-322.f; 5-322.g; 5-322.h; 5-323.5; 5-323.7; 5-324.6; 5-324.7; 5-324.8; 5-324.9; 5-333.1; 5-334.1; 5-334.6; 5-334.8; 5-339.0; 5-339.5; 5-339.7; 5-339.8; 5-339.91; 5-339.92; 5-339.93; 8-100.4; 8-100.5
<i>Koloskopie</i>	
diagnostisch	1-650
therapeutisch	5-469.03; 5-469.73; 5-469.83; 5-469.b3; 5-469.c3; 5-469.d3; 5-469.e3; 5-469.g3; 5-469.h3; 5-469.j3; 5-469.k3; 5-469.m3; 5-469.n3; 5-469.p3; 5-469.q3; 5-469.r3; 5-469.s3; 5-469.x3; 5-482.01; 5-482.11; 5-482.31; 5-482.41; 5-482.51; 5-482.61; 5-482.81; 5-482.91; 5-482.b1; 5-482.c1; 5-482.d1; 5-482.e1; 5-482.x1; 5-489.0; 5-489.1; 5-489.2; 5-489.b; 5-489.c; 5-489.d; 5-489.e; 5-489.g0; 5-489.g1; 5-489.h0; 5-489.h1; 5-489.j; 5-489.x; 5-489.y; 8-100.9; 8-100.a
OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Im Weiteren zieht der pU die fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik des Statistischen Bundesamtes für das Berichtsjahr 2021 [5] heran, da dort letztmals Fallzahlen bis zur kodierbaren Endstelle der OPS-Codes veröffentlicht wurden (ab 2022 erfolgte nur noch eine Aufgliederung der fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik in bis zu vierstellige OPS-Codes). Im Bereich der therapeutischen Prozeduren und Verfahren sind nach Angabe des pU Fallzahlen auf Basis endstelliger OPS-Codes für eine genaue Zuordnung der endoskopischen Prozeduren zwingend notwendig. Dem pU zufolge lassen sich für die in Tabelle 1 genannten OPS-Codes die folgenden Fallzahlen in Summe entnehmen:

- Tracheobronchoskopien (Erwachsene) [5]:
 - 392 376 diagnostische bzw.
 - 43 705 therapeutische Fälle
- Koloskopien (Erwachsene und Kinder) [4,5]:
 - 780 396 diagnostische bzw.
 - 436 410 therapeutische Fälle

Auf Grundlage dieser Fallzahlen ermittelt der pU sowohl für die Tracheobronchoskopien als auch die Endoskopien einen Quotienten, der das Verhältnis der Fallzahlen von therapeutischen zu diagnostischen Endoskopien bildet. Laut pU ergibt sich dabei ein Quotient in Höhe von 0,113 für die Tracheobronchoskopie bzw. von 0,559 für die Koloskopie.

Bestimmung der durchschnittlichen Fallzahlen stationärer Tracheobronchoskopien und Koloskopien

Zur Bestimmung der Fälle stationärer Tracheobronchoskopien und Koloskopien entnimmt der pU den fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistiken des Statistischen Bundesamtes (Berichtsjahre 2022 bis 2024) [6-8] die Fallzahlen der diagnostischen Prozeduren für die in Tabelle 1 genannten OPS-Codes für die 3 Berichtsjahre und ermittelt daraus das arithmetische Mittel (409 785 diagnostische Tracheobronchoskopien bzw. 549 694 diagnostische Koloskopien).

Anschließend ermittelt der pU die Fälle therapeutischer Prozeduren. Dazu multipliziert der pU die diagnostischen Fallzahlen der Jahre 2022 bis 2024 mit den entsprechenden Quotienten je Endoskopieart (siehe Abschnitt Ermittlung der Quotienten). Analog zu seinem Vorgehen bei den diagnostischen Prozeduren bildet der pU daraus das arithmetische Mittel und gibt an, dass in diesem Zeitraum durchschnittlich 46 372 therapeutische Tracheobronchoskopien bzw. durchschnittlich 307 398 therapeutische Koloskopien durchgeführt wurden [9].

In Summe ermittelt der pU so eine Anzahl von 456 157 stationären Tracheobronchoskopien bzw. 857 091 stationären Koloskopien in Deutschland.

Schritt 2: Ambulante Tracheobronchoskopien und Koloskopien

In Schritt 2 ermittelt der pU die Fallzahlen im ambulanten Sektor. Dazu zieht er 2 Quellen heran: Für die Tracheobronchoskopien eine Publikation von Hautmann et al. (2016, [10]) und für die Koloskopien Kapitel 8 aus dem Weißbuch Gastroenterologie 2020/2021 [11].

Bei der Publikation von Hautmann et al. [10] für die Bestimmung der Anzahl ambulanter Tracheobronchoskopien handelt es sich um eine Querschnittserhebung zum damaligen Stand der Bronchoskopie in Deutschland. Dazu wurde ein Standardfragebogen an 1875 bronchoskopierende Institutionen versendet. Dadurch konnten Daten zu insgesamt 301 965 Bronchoskopien in einem Zeitraum von 12 Monaten erfasst werden. Laut pU lässt sich der Publikation entnehmen, dass 90 % aller Bronchoskopien stationär erfolgen. Im Umkehrschluss nimmt er an, dass 10 % aller Koloskopien ambulant erfolgen. Diesen Anteilswerts überträgt der auf die Fallzahl stationärer Tracheobronchoskopien (456 157; siehe Schritt 1) und weist so eine Fallzahl von 45 616 ambulanten Tracheobronchoskopien (diagnostisch und therapeutisch) aus.

Für die ambulanten Koloskopien zieht der pU Kapitel 8 (Endoskopie in Deutschland) aus dem Weißbuch Gastroenterologie 2020/2021 [11] heran. Diesem Kapitel entnimmt der pU Angaben zur Häufigkeit von Endoskopien im ambulanten Sektor, die auf einer GKV-Routinedatenanalyse des Health Risk Institute basiert. Diesem Bericht lässt sich für das Jahr 2015 u. a. entnehmen, dass über 500 000 Darmkrebs-Früherkennungsuntersuchungen (Einheitlichem-Bewertungsmaßstab[EBM]-Ziffer 01747 Koloskopischer Komplex gemäß

Früherkennungsrichtlinien) und 1 481 770 Untersuchungen außerhalb der Früherkennungsrichtlinie (EBM-Ziffer 13421 Zusatzpauschale Koloskopie) durchgeführt wurden [11]. Dem pU zufolge gilt diese Zahl für das Jahr 2021 und er geht somit in Summe von 1 981 770 ambulanten Koloskopien aus.

Schritt 3: Summe der Schritte 1 und 2

Der pU bildet die Summe der Fallzahlen aus den Schritten 1 und 2. Hierdurch ermittelt er eine sektorübergreifende Anzahl von insgesamt 501 773 Tracheobronchoskopien bzw. 2 838 861 Koloskopien in Deutschland (Gesamt: 3 340 634 Fälle).

Schritt 4: Fälle mit prozeduraler Sedierung und GKV-Zielpopulation

Fälle mit prozeduraler Sedierung

Der pU führt an, dass nicht bei jeder Prozedur eine Sedierung vorgenommen wird. Dazu zieht für die Tracheobronchoskopien 1 Publikation [12] bzw. für die Koloskopien 2 Publikation [13,14] heran.

Für den Anteil prozeduraler Sedierungen bei Tracheobronchoskopien zieht der pU die Publikation von Gaisl et al. [12] heran. Diese beinhaltet das Ergebnis einer fragenbogenbasierten Umfrage, die in der Zeit von Dezember 2014 bis April 2015 an alle 299 Mitglieder der Swiss Society of Pulmonology gesendet wurde [12]. Auf Basis von 167 ausgewerteten Fragebögen berichten die Autoren, dass die Pneumologinnen und Pneumologen bei 95 % der flexiblen Bronchoskopien eine Sedierung anwendeten.

Für den Anteil prozeduraler Sedierungen bei Koloskopien stützt er sich für die untere Grenze auf die Publikation von Triantafyllou et al. [13]. Diese beinhaltet eine fragenbogenbasierte Umfrage, die im Zeitraum von Mai bis Juni 2024 an ca. 4000 individuelle Mitglieder der European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) gesendet wurde [13]. Auf Basis von 506 zurückgesendeten Fragebögen wurde ermittelt, dass bei 13,4 % der Fälle eine Endoskopie ohne Sedierung stattgefunden hat. Im Umkehrschluss geht der pU von einem Anteil von 86,6 % mit Sedierung aus. Zum anderen stützt sich der pU für die obere Grenze auf die Publikation von Riphaut et al. [14]. Diese beinhaltet ebenfalls eine fragenbogenbasierte Umfrage, die 2011 an ca. 4400 Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) gesendet wurde. Auf Basis von 732 vollständig beantworteten Fragebögen wurde ermittelt, dass bei 91 % der Fälle eine Koloskopie mit prozeduraler Sedierung durchgeführt wurde [14].

Der pU überträgt den Anteilswert von 95 % (Tracheobronchoskopien) bzw. die Anteilspanne von 86,6 % bis 91 % (Koloskopien) auf die jeweiligen Gesamtfallzahl aus Schritt 3 und weist so 476 684 Tracheobronchoskopien sowie 2 458 454 bis 2 583 364 Koloskopien aus, bei denen eine prozedurale Sedierung erfolgte.

Fallzahlen in der GKV-Zielpopulation

Für die Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet (laut pU) ermittelt der pU somit insgesamt eine Spanne von 2 935 138 bis 3 060 048 endoskopische Prozeduren (in der Gruppe der Tracheobronchoskopien und Koloskopien) mit prozeduralen Sedierungen pro Jahr in Deutschland. Für die entsprechende GKV-Zielpopulation weist er bei einem GKV-Anteil in Höhe von 89,19 % eine Anzahl von 2 618 284 bis 2 730 017 Fällen aus.

Schritt 5: Fälle mit einem ASA-Status > II

Der pU geht davon aus, dass die Behandlung mit Remimazolam aufgrund wirkstoffbezogener Eigenschaften insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (operationalisiert über den ASA-Status), mit verschiedenen Komorbiditäten oder im höheren Alter erfolgen wird.

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem ASA-Status > II berücksichtigt der pU 8 Publikationen [15-22] und zieht von diesen jeweils die Studie mit dem niedrigsten bzw. höchsten Anteilswert heran.

Für die untere Grenze der Fälle mit einem ASA-Status > II zieht der pU eine taiwanische, monozentrische und randomisiert kontrollierte Studie heran [15]. In dieser wurde für 100 ambulante Patientinnen und Patienten die Qualität und Plausibilität einer zielgesteuerten Infusion als Sedierungsmechanismus für gastrointestinale Endoskopien ausgewertet. Davon wiesen 2 Patientinnen und Patienten einen ASA-Status > II (2 %) auf [15].

Für die obere Grenze zieht der pU die Publikation von Zandanell et al. [22] heran. Diese umfasst Angaben zu 7532 konsekutiven, endoskopischen Therapien an 5035 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die von Januar 2018 bis Dezember 2020 am Uniklinikum Salzburg behandelt wurden. Laut pU könne auf Basis der Analyse ein Anteil von 20,4 % für Prozeduren an Patientinnen und Patienten mit einem ASA-Status > II ermittelt werden [22].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet der pU eine Anzahl von 58 703 bis 624 250 prozedurale Sedierungen bei Patientinnen und Patienten mit einem ASA-Status > II.

Schritt 6: Fälle mit kardiovaskulärer Erkrankung

Für die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung setzt der pU eine Spanne von 84,5 % bis 86,2 % an. Die zugrunde liegende Spanne basiert auf 2 verschiedenen Publikationen [23,24].

Der Anteilswert für die untere Grenze basiert auf einer Subpopulation einer internationalen multizentrischen Studie zur Validierung einer neu entwickelten Klassifikation zur Bewertung von intraoperativen unerwünschten Ereignissen von Grob et al. [23]. Diese umfasst 1421 Patientinnen und Patienten aus 12 verschiedenen chirurgischen Disziplinen. Laut pU wiesen

379 von 448 (84,5 %) der Patientinnen und Patienten mit einem ASA-Status von III zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung auf [23].

Für die obere Grenze zieht der pU die Publikation von Cavalli et al. [24] heran. Diese basiert ebenso wie die Publikation von Grob et al. [23] auf einer Subpopulation der Studie zur Validierung einer neu entwickelten Klassifikation. Die monozentrische Subpopulation umfasst 320 Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum von Februar 2017 bis Mai 2018 ausschließlich am Universitätsklinikum Basel behandelt wurden. Laut pU wiesen 100 von 116 (86,2 %) Patientinnen und Patienten mit einem ASA-Status von III zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung auf [24].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 5 berechnet der pU eine Anzahl von 49 605 bis 538 104 Fällen mit zusätzlicher kardiovaskulärer Erkrankung.

Schritt 7: Fälle mit obstruktiver Schlafapnoe

In diesem Schritt grenzt der pU die Fallzahl weiter auf diejenigen ein, die neben einem ASA-Status > II und einer kardiovaskulären Erkrankung zusätzlich eine obstruktive Schlafapnoe aufweisen. Hierfür zieht er ein Scoping Review zur Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen heran. Diesem entnimmt er, dass 48 % dieser Patientinnen und Patienten an einer obstruktiven Schlafapnoe leiden [25].

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 23 811 bis 258 290 Fällen mit prozeduralen Sedierungen und mit einem ASA-Status > II, kardiovaskulärer Erkrankung und obstruktiver Schlafapnoe. Diese Spanne bildet laut pU die hoch-spezialisierte Subpopulation.

In Modul 3 A gibt der pU für die hoch-spezialisierte Subpopulation zusätzlich etwas abweichende Fallzahlen von 24 220 bis 258 903 prozedurale Sedierungen pro Jahr an. Diese berechnet er jeweils aufgerundet unter Berücksichtigung des aktuellen Bevölkerungsstandes (83 517 030 Personen [2]) sowie einer Inzidenz von 29 bis 310 Fällen pro 100 000 Personen (Quotient der Fälle aus Schritt 7 [23 811 bis 258 290 Fälle] geteilt durch den aktuellen Bevölkerungsstand).

Schritt 8: Zielpopulation der hoch spezialisierten Subpopulation

Darauf basierend und unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 89,19 % ermittelt der pU eine Fallzahl von 21 602 bis 230 916 prozeduralen Sedierungen in der hoch-spezialisierten Subpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Fallzahl in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Fallzahl in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Zielpopulation grundsätzlich alle Fälle bei Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß Zulassung [1] für eine Behandlung mit Remimazolam infrage kommen. Somit stellt die ausschließliche Betrachtung der prozeduralen Sedierung im Rahmen von 2 endoskopischen Verfahren (Tracheobronchoskopie und Koloskopie) eine Einschränkung der Zielpopulation dar, die sich nicht aus dem Anwendungsgebiet ergibt. Wie der pU selbst anmerkt, kann die prozedurale Sedierung auch im Kontext weiterer endoskopischer Verfahren sowie einer Vielzahl anderer Maßnahmen und Eingriffe zum Einsatz kommen. Modul 4 A können Angaben zu klinischen Studien entnommen werden, die die Anwendung von Remimazolam bei anderen Prozeduren (z. B. Endoskopie des oberen Verdauungstraktes [NCT00869440] oder transösophageale Echokardiographie [NCT06129188]) untersuchen. Folglich ist die vom pU dargestellte Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet unterschätzt.

Darüber hinaus stellt die vom pU vorgenommene Eingrenzung auf eine hoch-spezialisierte Subpopulation ab Schritt 5 eine weitere Einschränkung der Zielpopulation dar, die sich nicht aus dem Anwendungsbiet [1] ergibt und daher nicht bewertet wird.

Im Folgenden werden weitere kritische Aspekte in den Schritten 1 bis 4 der Herleitung des pU dargestellt und bewertet:

Zu dem Schritt 1: Fallzahlbestimmung stationärer Tracheobronchoskopien und Koloskopien über die Jahre 2022 bis 2024 mittels Quotienten

Der pU berechnet für das Verhältnis der Fallzahlen von therapeutischen zu diagnostischen Endoskopien des Jahres 2021 einen Quotienten, den er auf den Mittelwert der Fallzahlen für die diagnostische Tracheobronchoskopien bzw. Koloskopien der Jahre 2022 bis 2024 überträgt. Der pU nimmt damit implizit an, dass dieses Verhältnis über die Zeit unverändert bleibt. Der mitgelieferten Tabellenkalkulation [9] des pU lässt sich hingegen entnehmen, dass der Quotient für die Koloskopien im Zeitraum von 2005 bis 2021, wie der pU selbst anmerkt, konstant angestiegen ist. Somit besteht Unsicherheit, inwieweit die Annahme des pU für den Zeitraum der Jahre 2022 bis 2024 zutrifft.

Zudem ist die vom pU vorgenommene Berechnung des Quotienten für die Koloskopien mit Unsicherheit behaftet: Der pU gibt an, im Zähler Fallzahlen therapeutischer Koloskopien basierend auf endstelligen OPS-Codes und im Nenner Fallzahlen diagnostischer Koloskopien basierend auf einem 4-stelligen OPS-Code (1-650) bestimmt zu haben (siehe Tabelle 1).

Abweichend zu seinen Angaben in Tabelle 1 berechnet der pU den Quotienten stattdessen, indem er im Zähler Fallzahlen therapeutischer Koloskopien basierend auf 4-stelligen OPS-Codes (5-469, 5-482, 5-489) und im Nenner Fallzahlen diagnostischer Koloskopien basierend auf 3-stelligen OPS-Codes (1-65) heranzieht. Letzteres ergibt sich aus dem Weißbuch Gastroenterologie 2023/2024, dem die vom pU herangezogene Fallzahl therapeutischer Koloskopien entnommen werden kann [4]. Folglich ergibt sich auch Unsicherheit bei der Übertragung des Quotienten auf die durchschnittliche Fallzahl diagnostischer Koloskopien der Jahre 2022 bis 2024 (basierend auf einem vierstelligen OPS-Code 1-650) bzw. bei der Ermittlung der Fallzahl therapeutischer Koloskopien.

Außerdem ist bei den vom pU herangezogenen Fallzahlen basierend auf der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik des Jahres 2021 [5] für die diagnostische Koloskopie zu beachten, dass diese – wenn auch in verhältnismäßig geringem Umfang – auch Koloskopien bei Kindern und Jugendlichen beinhaltet, welche nicht vom Anwendungsgebiet [1] umfasst sind. Übertragen wird der daraus ermittelte Quotient dann auf die Angaben zur durchschnittlichen Fallzahl diagnostischer Koloskopien der Jahre 2022 bis 2024, die sich wiederum ausschließlich auf Erwachsene beziehen. Zudem werden auch in Schritt 2 Quellen zur Ermittlung der Fallzahlen ambulanter Koloskopien bzw. Tracheobronchoskopien verwendet [10,11], die sich nicht ausschließlich auf Erwachsene beziehen.

Des Weiteren ist weder die Fallzahl therapeutischer Tracheobronchoskopien aus Schritt 1 noch der vom pU angegebene Quotient (11,3 %) vollständig rechnerisch nachvollziehbar. Auf Basis der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik des Jahres 2021 [5] und unter Berücksichtigung der OPS-Codes aus Tabelle 1 ergibt sich eine etwas höhere Fallzahl und daraus resultierend ein etwas höherer Quotient als vom pU angegeben.

Zu Schritt 2: Ambulante Tracheobronchoskopien und Koloskopien

Der pU geht davon aus, dass 10 % aller Tracheobronchoskopien im ambulanten Setting erfolgen und wendet diesen Anteilswert auf die Anzahl der stationären Prozeduren an. Korrekterweise müsste der Anteilswert jedoch auf die Fallzahl aller Tracheobronchoskopien (ambulant und stationär) angewendet werden. Zudem ist nicht gänzlich nachvollziehbar, auf Basis welcher Angaben in der Publikation von Hautmann et al. [10] er den Anteilswert von 10 % entnimmt.

Zu Schritt 4: Fälle mit prozeduraler Sedierung und GKV-Zielpopulation

Fälle mit prozeduraler Sedierung

Die Publikation von Triantafyllou et al. [13] die der pU für die untere Grenze zur Bestimmung von Sedierungen bei Koloskopien heranzieht, basiert auf den Ergebnissen einer fragebogenbasierten Erhebung mit Teilnehmenden aus 60 Nationen. Wie die Autoren im Rahmen der Diskussion anmerken, ist davon auszugehen, dass die Sedierungsrate aufgrund

länder- und ressourcenspezifischer Aspekte variieren kann [13]. Da sich der Anteilswert der Obergrenze ausschließlich auf Angaben von Mitgliedern einer deutschen Fachgesellschaft bezieht, ist trotz bestehender Unsicherheitsaspekte (u. a. geringe Rücklaufquote von 17 %) davon auszugehen, dass die Sedierungsquote bei Koloskopien im deutschen Versorgungskontext eher im Bereich der oberen Grenze zu erwarten ist.

Es ist zudem darauf hinzuweisen, dass ein geringer Anteil der endoskopischen Prozeduren aus den vorherigen Schritten auch unter Allgemeinanästhesie stattfinden könnte, da u. a. aufgrund der in Tabelle 1 definierten OPS-Codes auch Bronchoskopien mit starrem Instrument (1-620.1), die in der Regel unter Allgemeinanästhesie durchgeführt werden, aufgegriffen wurden. In diesem Kontext ist unklar, inwieweit die Anteilswerte für prozedurale Sedierungen basierend auf den vom pU herangezogenen Quellen [12-14] ggf. auch Fälle mit Allgemeinanästhesie umfassen.

GKV-Zielpopulation

Am Ende von Schritt 4 veranschlagt der pU abschließend bezogen auf die Fälle mit prozeduraler Sedierung einen GKV-Anteil in Höhe von 89,19 %. Hierbei ist zu beachten, dass für einen Großteil dieser Fälle bereits ein GKV-Anteil implizit berücksichtigt ist, da sich die Anzahl ambulanter Koloskopien (1 981 770 Fälle, Schritt 2) auf Basis einer GKV-Routinedatenanalyse bereits nur auf GKV-Versicherte bezieht [11].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Insgesamt geht der pU in den kommenden 5 Jahren von einem leichten Anstieg der potenziell infrage kommenden Patientinnen und Patienten aus. Als Gründe nennt er beispielsweise einen moderaten Bevölkerungszuwachs, eine alternde Bevölkerung sowie die Zunahme endoskopischer Prozeduren (z. B. gesteigerte Inanspruchnahme der Darmkrebs-Vorsorgeuntersuchungen). Der pU führt abschließend jedoch aus, dass eine genaue Vorhersage der Inzidenz für die nächsten 5 Jahren nicht möglich sei.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Fälle in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Fälle ^a	Kommentar
Remimazolam	prozedurale Sedierungen erwachsener Patientinnen und Patienten	2 618 284– 2 730 017	Insgesamt ist die vom pU angegebene Fallzahl in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da die prozedurale Sedierung ausschließlich im Rahmen von 2 endoskopischen Verfahren (Tracheobronchoskopie und Koloskopie) betrachtet wird. Diese Einschränkung ergibt sich nicht aus dem Anwendungsgebiet [1]. Darüber hinaus stellt die ab Schritt 5 vorgenommene Eingrenzung auf die hoch-spezialisierte Subpopulation eine weitere Einschränkung der Zielpopulation dar, die sich ebenso nicht aus dem Anwendungsbiet [1] ergibt.
	davon in der hoch-spezialisierten Subpopulation ^b	21 602– 230 916	
<p>a. Angaben des pU. Der pU stellt die Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation als Untersuchungen pro Jahr dar (Fälle).</p> <p>b. Darstellung basierend auf Angaben des pU in Modul 3 A</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 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 folgenden Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Propofol
- Midazolam
- Dexmedetomidin

Für die zu bewertende Therapie Remimazolam als auch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert der pU Angaben pro Fall.

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU für Remimazolam sowie Midazolam Kosten für unterschiedliche Patientengruppen darstellt: der Patientengruppe gemäß Anwendungsgebiet [1] sowie einer hoch-spezialisierten Subpopulation, die sich nicht aus dem Anwendungsgebiet ergibt (vergleiche Herleitung der Patientenzahlen Abschnitte II 1.3.1 und II 1.3.2). Die Kosten für die hoch-spezialisierte Subpopulation entsprechen dabei jeweils der Untergrenze der Kostenspanne der Patientengruppe gemäß Anwendungsgebiet. Für die Wirkstoffe Propofol und Dexmedetomidin geht, abweichend von den Angaben in Modul 3 A, aus der Tabellenkalkulation [9] des pU hervor, dass sich die dargestellten Kosten pro Fall auf die Patientengruppe gemäß Anwendungsgebiet beziehen.

Nachfolgend werden ausschließlich die Kosten pro Fall für die Patientengruppe gemäß Anwendungsgebiet dargestellt und bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Remimazolam sowie den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1] bzw. den Fachinformationen [26-28]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer 1-maligen Anwendung je Fall aus [1,26-28].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1] bzw. den Fachinformationen [26-28].

Für die Verbrauchsberechnung legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht (KG) von Erwachsenen (77,7 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen

Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [29] sowie eine durchschnittliche Sedierungsdauer von 13,52 Minuten pro Fall zugrunde, die er nach eigener Angabe auf Basis von 3 klinischen Studien zu Remimazolam [30-32] ermittelt habe. In diesem Kontext ist unklar, welcher Zeitraum durch die vom pU angegebene Dauer beschrieben wird bzw. ob die Zeitmessung von der ersten bis zur letzten Gabe des Wirkstoffs zur Sedierung erfolgt oder ob damit die Dauer der zugrunde liegenden Prozedur (z. B. endoskopische Untersuchung) beschrieben wird.

Für Remimazolam veranschlagt der pU einen Verbrauch von 5 mg (mit Opioid) bis 7 mg (ohne Opioid) als Induktionsgabe gefolgt von 2,5 mg alle 2 Minuten als Erhaltungsgabe. Diese Verbrauchsangaben sind anhand der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1] nachvollziehbar. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass der pU bei der zeitlichen Berechnung, nicht die Verabreichungsdauer von Remimazolam (1-minütige Verabreichung der Induktion sowie jeweils 15-sekündige Verabreichung der Erhaltung) berücksichtigt. Der pU geht von einem Gesamtverbrauch von 1 bis 2 Durchstechflaschen [DSF] à 20 mg pro Sedierung aus. Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1] ergab sich in klinischen Studien ein maximaler Verbrauch von 33 mg Remimazolam. Dementsprechend ist insgesamt eine Verbrauchsspanne von 1 bis 2 DSF Remimazolam nachvollziehbar.

Für Propofol setzt der pU einen Verbrauch von 0,5 mg/kg bis 1 mg/kg KG in einem Zeitraum von 1 bis 5 Minuten als Einleitung und anschließend 1,5 mg/kg bis 4,5 mg/kg KG pro Stunde als Aufrechterhaltung an. Dies ist grundsätzlich anhand der Fachinformation [26] von Propofol nachvollziehbar. Mit Bezug zum durchschnittlichen KG eines Erwachsenen sowie der durchschnittlichen Sedierungsdauer (siehe oben) setzt der pU einen Verbrauch von 55,38 mg bis 150,69 mg an (entspricht 1 DSF à 100 mg bis 1 DSF 200 mg). Hierbei ist zu beachten, dass der pU – abweichend zu seinem Vorgehen bei Remimazolam – die Verabreichungsdauer der Einleitung bei der Verbrauchsberechnung berücksichtigt. Des Weiteren ist anzumerken, dass laut Fachinformation von Propofol [26] im Falle der Notwendigkeit einer raschen Vertiefung der Sedierung, zusätzlich zur Infusion ein Bolus von 10 mg bis 20 mg Propofol injiziert werden kann, den der pU nicht berücksichtigt. Der vom pU veranschlagte Verbrauch von Propofol kann insbesondere bei einer abweichenden Sedierungsdauer auch höher liegen.

Für Midazolam veranschlagt der pU einen Verbrauch von 3,5 mg bis 7,5 mg (entspricht 1 bis 2 DSF à 5 mg). Dies ist anhand der Fachinformation von Midazolam [28] nachvollziehbar.

Für Dexmedetomidin veranschlagt der pU einen Verbrauch von 1 µg/kg KG in einem Zeitraum von 10 Minuten als Einleitung und anschließend 0,2 µg/kg bis 1 µg/kg KG pro Stunde als Erhaltungsinfusion [27]. Dies ist zunächst gemäß Fachinformation [27] nachvollziehbar. Er gibt mit Bezug zur durchschnittlichen Sedierungsdauer (siehe oben) einen Verbrauch von 77,71 µg bis 77,76 µg an (entspricht 1 DSF à 200 µg). Es ist jedoch zu beachten, dass er von einer anschließenden Erhaltungsinfusion von 0,2 µg bis 1 µg pro Stunde ausgeht und dabei vernachlässigt, dass es sich um eine Angabe pro Kilogramm KG handelt [27]. Dies führt zu

einem etwas höheren Verbrauch. Zudem ist zu beachten, dass der pU – abweichend zu seinem Vorgehen bei Remimazolam – die Verabreichungsdauer der Einleitung zur Verbrauchsberechnung berücksichtigt. Jedoch ergeben sich – auch unter Berücksichtigung von Verwurf – keine Auswirkungen auf die Anzahl an DSF.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Remimazolam geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2026, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2025 wieder.

Nach Angaben des pU wird Remimazolam ausschließlich als Klinikpackung sowohl für den stationären als auch ambulanten Sektor in den Verkehr gebracht. Aufgrund dessen berechnet der pU die Kosten basierend auf dem Klinik-Einkaufspreis (für Remimazolam) bzw. Herstellerabgabepreis (für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zuzüglich der Mehrwertsteuer von 19 %. Die vom pU angegebenen Kosten zu Remimazolam und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie lassen sich anhand dieses Vorgehens und der Informationen der Lauer-Taxe rechnerisch nachvollziehen. Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch darauf hinzuweisen, dass sie im ambulanten Bereich der Arzneimittel-Preisverordnung unterliegen. Auf dieser Grundlage ergeben sich höhere Kosten pro Prozedur.

Der pU berücksichtigt keinen packungsbezogenen Verwurf, dies ist vor dem Hintergrund einer fallbezogenen Kostendarstellung grundsätzlich nachvollziehbar.

Losgelöst davon ist grundsätzlich sowohl für Remimazolam als auch für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie das folgende zu beachten:

- Für den stationären Bereich können die Kosten von den Angaben des pU im Rahmen einer pauschalierten Vergütung jeweils über Erlöse aus diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) in Abhängigkeit des jeweiligen Falls abweichen. Es ist jedoch unklar, inwiefern sich die Anwendung von Remimazolam bzw. der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die Höhe der Fallpauschale auswirkt.
- Für den ambulanten Sektor können die Kosten ebenfalls von den Angaben des pU im Rahmen einer pauschalierten Abrechnung auf Basis verschiedener EBM-Ziffern in Abhängigkeit des jeweiligen Falls abweichen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU hebt insbesondere eine mögliche Begleitmedikation bzw. die Gabe von Analgetika hervor und argumentiert, dass die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar seien.

Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass, neben den vom pU genannten Analgetika bzw. der Begleitmedikation, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1] bzw. den Fachinformationen [26-28] weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnommen werden können, wie beispielsweise die Überwachung der Patientinnen und Patienten während und nach der Prozedur. Es ist jedoch unklar, inwiefern sich die Leistungen zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Zudem ist – analog zum Hinweis in Abschnitt II 2.3 – zu beachten, dass Kosten für mögliche Begleitmedikation sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor von einer jeweiligen pauschalierten Vergütung bzw. Abrechnung nach DRG bzw. EBM bereits mit abgegolten sein können.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten pro Fall findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für Remimazolam Jahrestherapiekosten pro Fall in Höhe von 24,99 € bis 49,98 €.

Die Arzneimittelkosten aller Wirkstoffe sind unter der Annahme des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus und unter der Annahme, dass es sich um einen direkten Vertriebsweg handelt, auf Basis des Klinik-Einkaufspreises (für Remimazolam) bzw. des Herstellerabgabepreises (für die zweckmäßige Vergleichstherapie) jeweils zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer (siehe Abschnitt II 2.3) plausibel. Bei Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung können sich im ambulanten Bereich höhere Arzneimittelkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie ergeben. Zudem können die Kosten auch je nach Sedierungsdauer ggf. höher liegen (siehe Abschnitt II 2.2).

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Begleitmedikation bzw. die Gabe von Analgetika) sind dem pU zufolge patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar. Gegebenenfalls können jedoch weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen (siehe Abschnitt II 2.4).

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass es unter Berücksichtigung einer pauschalierten Vergütung mittels DRG bzw. EBM insgesamt zu abweichenden Kosten kommen kann (siehe Abschnitt II 2.3 und II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Der pU weist die Kosten pro Fall aus. Es können mehrere prozedurale Sedierungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr anfallen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Fall (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Kosten pro Fall in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Remimazolam	prozedurale Sedierung erwachsener Patientinnen und Patienten	24,99 ^b –49,98	patientenindividuell (nicht bezifferbar)	0	24,99–49,98	Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus und auf Basis des Klinik-Einkaufspreises zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Begleitmedikation bzw. die Gabe von Analgetika) sind laut pU patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar, jedoch können ggf. weitere Kosten anfallen. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass es unter Berücksichtigung einer pauschalierten Vergütung mittels DRG bzw. EBM insgesamt zu abweichenden Kosten kommen kann.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Fall (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Kosten pro Fall in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine individualisierte Therapie^c unter Auswahl von:						
Propofol	prozedurale Sedierung	1,77–3,39	patientenindividuell (nicht bezifferbar)	0	1,77–3,39	Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus und unter der Annahme, dass es sich um einen direkten Vertriebsweg handelt, auf Basis des Herstellerabgabepreises zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer plausibel. Bei Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung können sich im ambulanten Bereich höhere Arzneimittelkosten ergeben. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Begleitmedikation bzw. die Gabe von Analgetika) sind laut pU patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar, jedoch können ggf. weitere Kosten anfallen. Zudem kann es unter Berücksichtigung einer pauschalierten Vergütung mittels DRG bzw. EBM insgesamt zu abweichenden Kosten kommen.
Midazolam	erwachsener Patientinnen und Patienten	0,77 ^b –1,53	patientenindividuell (nicht bezifferbar)	0	0,77–1,53	
Dexmedetomidin		17,85	patientenindividuell (nicht bezifferbar)	0	17,85	
<p>a. Angaben des pU. Bei den Angaben handelt es sich um die Kosten pro Fall.</p> <p>b. Die Untergrenze entspricht zudem der Angabe des pU zu den Kosten pro Fall, die er für die hoch-spezialisierte Subpopulation angibt.</p> <p>c. Die Therapieentscheidung wird laut G-BA insbesondere unter Berücksichtigung der Art und Dauer des diagnostischen oder chirurgischen Eingriffs und unter Berücksichtigung der Komorbiditäten getroffen.</p> <p>DRG: Diagnosis-related Group; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er thematisiert Kontraindikationen und diskutiert, dass Remimazolam insbesondere für Hochrisikopatientinnen und -patienten infrage kommen könnte. Der pU erwartet, dass die Behandlung mit Remimazolam sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich stattfinden wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu insgesamt 16 Studien. Er gibt über diese relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V an allen Prüfstellen mit 5,3 % an.

Der pU legt keine SAS-Auszüge vor. Basierend auf den vom pU mitgelieferten Angaben und Dokumenten (u. a. Studienregistereinträge und Clinical Study Reports) lassen sich die Angaben für diese Studien weitgehend nachvollziehen.

Im Abgleich mit dem Common Technical Document (CTD) wurde 1 weitere Studie (CNS7056-016) mit Studienregistereintrag (durchgeführt in den USA) identifiziert, welche der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurde.

Es ließen sich weitere Studien identifizieren. Hierbei ist jedoch zunächst zu beachten, das sich nicht abschließend beurteilen lässt, ob der pU an diesen Studien finanziell beteiligt war. Exemplarisch sind Studien der Sponsoren Jiangsu Hengrui Medicine (z. B. NCT03425474) bzw. Yonsei University (z. B. NCT06359834) zu nennen. Jiangsu HengRui Medicine vermarktet offenbar den Wirkstoff Remimazolam (als Tosylat) auf dem chinesischen Markt [33]. Im Fall der Yonsei University lässt sich nachvollziehen, dass die Studie [34] durch Hana Pharm, offenbar Lizenznehmer für Remimazolam in Südkorea [35], finanziert wurde. Für diese Studien, von der keine an einem deutschen Zentrum durchgeführt wurde, ist aufgrund der unklaren Verhältnisse zwischen dem pU und den jeweiligen Sponsoren unklar, ob diese in die Berechnung des Anteils der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V einzuschließen sind.

Unter Berücksichtigung der zusätzlich identifizierten Studie aus dem CTD sowie der Angaben des pU zu den Studien liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin über 5 %. Bei Berücksichtigung von weiteren Studien mit anderen Sponsoren, die in der Studienregisterrecherche identifiziert wurden, könnte der Anteilswert auch unter 5 % liegen.

II 4 Literatur

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

1. Paion Pharma. Byfavo : EPAR - Product information [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/byfavo-epar-product-information_de.pdf.
2. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2025.html>.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. OPS Version 2021 Systematisches Verzeichnis. 2020.
4. Meining AG. 9 Endoskopie in Deutschland. In: Lammert F, Jansen PL, Lerch MM et al (Ed). Weissbuch Gastroenterologie 2023/24. Berlin, Boston: De Gruyter; 2023. S. 251–264.
5. Statistisches Bundesamt. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern bis zum kodierbaren Endpunkt 2021 [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhauser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/statistischer-bericht-operationen-prozeduren-5231401237015.html>.
6. Statistisches Bundesamt. Statistischer Bericht - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) - Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhauser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/statistischer-bericht-operationen-prozeduren-5231401237015.html>.
7. Statistisches Bundesamt. Statistischer Bericht - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) - Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhauser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/statistischer-bericht-operationen-prozeduren-5231401237015.html>.

8. Statistisches Bundesamt. Statistischer Bericht - Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) - Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller) [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhauser/Publikationen/Downloads-Krankenhauser/statistischer-bericht-operationen-prozeduren-5231401247015.html?templateQueryString=leistungen+leistungen>.
9. Paion Pharma. Epidemiologische Berechnungen zu Remimazolam in der prozeduralen Sedierung. 2025.
10. Hautmann H, Hetzel J, Eberhardt R et al. Cross-Sectional Survey on Bronchoscopy in Germany--The Current Status of Clinical Practice. *Pneumologie* 2016; 70(2): 110–116. <https://doi.org/10.1055/s-0041-110288>.
11. Meining A. 8. Endoskopie In Deutschland. In: Weissbuch Gastroenterologie 2020/2021. 2019. S. 193–202.
12. Gaisl T, Bratton DJ, Heuss LT et al. Sedation during bronchoscopy: data from a nationwide sedation and monitoring survey. *BMC Pulm Med* 2016; 16(1): 113. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0275-4>.
13. Triantafyllou K, Sidhu R, Tham T et al. Sedation practices in Gastrointestinal Endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) survey. *Endoscopy* 2024; 56(12): 964–974. <https://doi.org/10.1055/a-2416-4866>.
14. Riphaut A, Geist F, Wehrmann T. Endoscopic sedation and monitoring practice in Germany: re-evaluation from the first nationwide survey 3 years after the implementation of an evidence and consent based national guideline. *Z Gastroenterol* 2013; 51(9): 1082–1088. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1335104>.
15. Chang YT, Tsai TC, Hsu H et al. Sedation for gastrointestinal endoscopy with the application of target-controlled infusion. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26(5): 417–422. <https://doi.org/10.5152/tjg.2015.0206>.
16. Jensen JT, Møller A, Hornslet P et al. Moderate and deep nurse-administered propofol sedation is safe. *Dan Med J* 2015; 62(4): A5049.
17. Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD et al. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(1): 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.12.040>.
18. Enestvedt BK, Eisen GM, Holub J et al. Is the American Society of Anesthesiologists classification useful in risk stratification for endoscopic procedures? *Gastrointest Endosc* 2013; 77(3): 464–471. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.11.039>.

19. Vargo JJ, Niklewski PJ, Williams JL et al. Patient safety during sedation by anesthesia professionals during routine upper endoscopy and colonoscopy: an analysis of 1.38 million procedures. *Gastrointest Endosc* 2017; 85(1): 101–108.
<https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.02.007>.
20. Nathan J, Klein A, Gralnek I et al. Endoscopist-directed balanced propofol sedation is safe and effective in patients undergoing outpatient colonoscopy. *Journal of Digestive Endoscopy* 2015; 6: 158. <https://doi.org/10.4103/0976-5042.173961>.
21. Passi M, Rahman F, Gurram S et al. Identifying who best tolerates moderate sedation: Results from a national database of gastrointestinal endoscopic outcomes. *World J Gastrointest Endosc* 2021; 13(4): 97–110. <https://doi.org/10.4253/wjge.v13.i4.97>.
22. Zandanell S, Gensluckner S, Wolkersdoerfer G et al. Feasibility of Continuous Monitoring of Endoscopy Performance and Adverse Events: A Single-Center Experience. *Cancers (Basel)* 2023; 15(3). <https://doi.org/10.3390/cancers15030725>.
23. Grob CA, Angehrn LW, Kaufmann M et al. The number of comorbidities as an important cofactor to ASA class in predicting postoperative outcome: An international multicentre cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2024; 68(10): 1347–1358.
<https://doi.org/10.1111/aas.14494>.
24. Cavalli L, Angehrn L, Schindler C et al. Number of comorbidities and their impact on perioperative outcome and costs - a single centre cohort study. *Swiss Med Wkly* 2022; 152: w30135. <https://doi.org/10.4414/smw.2022.w30135>.
25. Suen C, Wong J, Ryan CM et al. Prevalence of Undiagnosed Obstructive Sleep Apnea Among Patients Hospitalized for Cardiovascular Disease and Associated In-Hospital Outcomes: A Scoping Review. *J Clin Med* 2020; 9(4). <https://doi.org/10.3390/jcm9040989>.
26. Baxter Holding. Propofol Baxter 20 mg/ml Fachinformation - Stand 11/19. 11.2019.
27. Ratiopharm. Dexmedetomidin-ratiopharm 100 Mikrogramm/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation - Stand 07/22. 07.2022.
28. Ratiopharm. Midazolam-ratiopharm Fachinformation - Stand 07/2023. 07.2023.
29. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
30. Paion U. K. Integrated Clinical and Statistical Report; A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in ASA III and IV Patients Undergoing Colonoscopy. 2017.

31. Paion U. K. Integrated Clinical and Statistical Report; A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Colonoscopy. 2017.
32. Paion U. K. Integrated Clinical and Statistical Report; A Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam (CNS 7056) Compared to Placebo and Midazolam in Patients Undergoing Bronchoscopy. 2017.
33. de Jong BT, Eleveld DJ, Mason KP et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam. Clin Pharmacokinet 2025; 64(9): 1263-1282.
<https://doi.org/10.1007/s40262-025-01548-7>.
34. Kim JH, Lee K, Lee SJ et al. Remimazolam Preserves Oxygen Reserve and Improves Sedation Safety Compared to Propofol in Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. United European Gastroenterol J 2025; 13(9): 1730-1739.
<https://doi.org/10.1002/ueg2.70105>.
35. Paion. Paion AG reports on fiscal year 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 27.02.2026]. URL:
<https://www.paion.com/newsdetails/paion-ag-reports-on-fiscal-year-2021>.