

Remimazolam (Allgemeinanästhesie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-162

Version: 1.0

Stand: 26.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2214

DOI: 10.60584/A25-162

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Remimazolam (Allgemeinanästhesie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.12.2025

Interne Projektnummer

A25-162

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-162>

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 (Allgemeinanästhesie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-162>.

Schlagwörter

Remimazolam, Anästhesie – Allgemein-, Nutzenbewertung

Keywords

Remimazolam, Anesthesia – General, 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
- Dorothee Ehlert
- Ulrich Grouven
- Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Snjezana Petzler

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 50 mg wird angewendet bei Erwachsenen zur intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie.

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 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 B, 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 intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Remimazolam

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
intravenöse Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten	individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none">▪ Propofol, Etomidat und Thiopental (zur Einleitung der Anästhesie)▪ Propofol, Isofluran, Desfluran und Sevofluran (zur Aufrechterhaltung der Anästhesie)
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung / Aufrechterhaltung), der Begleiterkrankung sowie der Art und Dauer des operativen Eingriffs getroffen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird 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>	

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. Eine Überprüfung der Suchstrategien hat ergeben, dass durch die verwendeten Suchbegriffe die Suchen 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 4 Zulassungsstudien des pU zum Vergleich von Remimazolam mit Propofol bzw. Sevofluran in der zu bewertenden Indikation: CNS7056-010, CNS7056-011, CNS7056-022 und ONO-2745-05. Der pU schließt diese Studien jedoch alle über das Kriterium „Vergleichstherapie nicht erfüllt“ aus und bereitet diese Studien entsprechend nicht in Modul 4 B des Dossiers auf. Eine nähere Erläuterung für den Ausschluss dieser Studien fehlt.

Darüber hinaus wurden über die Suche in Studienregister mehr als 40 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
intravenöse Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten	individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Propofol, Etomidat und Thiopental (zur Einleitung der Anästhesie) ▪ Propofol, Isofluran, Desfluran und Sevofluran (zur Aufrechterhaltung der Anästhesie) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung / Aufrechterhaltung), der Begleiterkrankung sowie der Art und Dauer des operativen Eingriffs getroffen.</p> <p>c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird 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 intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei erwachsenen 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
intravenöse Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten	individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none">▪ Propofol, Etomidat und Thiopental (zur Einleitung der Anästhesie)▪ Propofol, Isofluran, Desfluran und Sevofluran (zur Aufrechterhaltung der Anästhesie)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung / Aufrechterhaltung), der Begleiterkrankung sowie der Art und Dauer des operativen Eingriffs getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird 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. Eine Überprüfung der Suchstrategien hat ergeben, dass durch die verwendeten Suchbegriffe die Suchen in den Studienregistern nicht in ausreichender Sensitivität durchgeführt wurden. Beispielsweise schränkt der pU in Clinicaltrials.gov seine Suche mit dem Suchbegriff "General Anesthesia" stark ein.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden mehrere für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevante RCTs identifiziert. Dazu zählen die 4 Zulassungsstudien des pU CNS7056-010 [2], CNS7056-011 [3], CNS7056-022 [4] und ONO-2745-05 [5]. In die Studien CNS7056-010 und CNS7056-011 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Rahmen einer geplanten Herzoperation eine Allgemeinanästhesie erhalten sollten. In die Studien CNS7056-022 und ONO-2745-05 konnten Patientinnen und Patienten unabhängig von der Art der geplanten Operation aufgenommen werden. Der Vergleich erfolgte in den Studien CNS7056-011, CNS7056-022 und ONO-2745-05 gegenüber Propofol zur Allgemeinanästhesie. In der Studie CNS7056-010 erhielten die Patientinnen und Patienten des Kontrollarms Propofol und Sevofluran. Darüber hinaus wurden in allen Studien zusätzlich Analgetika und Muskelrelaxantien verabreicht. Der pU schließt diese Studien jedoch alle über das Kriterium „Vergleichstherapie nicht erfüllt“ aus und bereitet diese Studien entsprechend nicht in Modul 4 B 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 es sich bei den Therapien in den Vergleichsarmen der Studien um in der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA benannte Optionen im Rahmen der individualisierten Therapie im Anwendungsgebiet handelt. Die genannten Studien ermöglichen daher potenziell Aussagen für Patientinnen und Patienten, für die die in den Studien eingesetzte Vergleichstherapie eine geeignete individualisierte Therapie darstellt.

Über die Suche in Studienregister wurden über 40 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 NCT05047939 [6], in der Remimazolam mit Propofol zur Allgemeinanästhesie bei geplanten Schilddrüsenresektionen verglichen wurde, die der pU ebenfalls ohne weitere Erläuterung über das Kriterium „Vergleichstherapie“ 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 NCT04950621 zu Remimazolam im Vergleich mit Propofol als Anästhetika bei Patientinnen und Patienten, bei denen endovaskuläre Eingriffe am Gehirn vorgenommen wurden [7].

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 intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei erwachsenen 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
intravenöse Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten	individualisierte Therapie ^{b, c} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Propofol, Etomidat und Thiopental (zur Einleitung der Anästhesie) ▪ Propofol, Isofluran, Desfluran und Sevofluran (zur Aufrechterhaltung der Anästhesie) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung / Aufrechterhaltung), der Begleiterkrankung sowie der Art und Dauer des operativen Eingriffs getroffen. c. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird 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. Paion UK. Remimazolam Phase II Cardiac Anesthesia Study [online]. 2020 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01937767>.
3. Paion UK. Study of the Efficacy and Safety of Remimazolam in General Anesthesia in Adults Undergoing Cardiac Surgery [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02523859>.
4. Fechner J, El-Boghdadly K, Spahn DR et al. Anaesthetic efficacy and postinduction hypotension with remimazolam compared with propofol: a multicentre randomised controlled trial. *Anaesthesia* 2024; 79(4): 410-422. <https://doi.org/10.1111/anae.16205>.
5. Doi M, Morita K, Takeda J et al. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth* 2020; 34(4): 543-553. <https://doi.org/10.1007/s00540-020-02788-6>.
6. Lee HJ, Lee HB, Kim YJ et al. Comparison of the recovery profile of remimazolam with flumazenil and propofol anesthesia for open thyroidectomy. *BMC Anesthesiol* 2023; 23(1): 147. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02104-1>.
7. Zhang J, Zhang J, Wang Y et al. Effect of remimazolam vs propofol on emergence from general anesthesia in patients undergoing cerebral endovascular procedures: A randomized controlled, non-inferiority trial. *J Clin Anesth* 2024; 93: 111356. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2023.111356>.

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 B: Allgemeinanästhesie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Remimazolam darf nur in Krankenhäusern oder angemessen ausgestatteten Tageskliniken von in Anästhesie ausgebildeten Ärzten verabreicht werden. Kreislauf- und Atemfunktionen sollten ständig überwacht werden (z. B. Elektrokardiographie (EKG), Pulsoximetrie), und Einrichtungen zur Erhaltung freier Atemwege, künstliche Beatmung und andere Wiederbelebungseinrichtungen sollten jederzeit sofort zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die Dosis von Byfavo sollte auf der Grundlage der Reaktion des Patienten und der verwendeten Prämedikation individuell angepasst werden. In der Regel werden zusätzliche Opioidanalgetika in Kombination mit Byfavo verabreicht.

Einleitung der Anästhesie

Die Infusionsgeschwindigkeit von Remimazolam sollte auf 6 mg/min eingestellt und an der Reaktion des Patienten gemessen werden, bis klinische Anzeichen das Einsetzen der Anästhesie anzeigen, und kann bei Bedarf auf maximal 12 mg/min erhöht werden. Die meisten erwachsenen Patienten benötigen vermutlich 10–40 mg Byfavo.

Aufrechterhaltung der Anästhesie

Die Anästhesie wird durch die Verabreichung von Remimazolam als Dauerinfusion aufrechterhalten. Die empfohlene Anfangsdosis für die Aufrechterhaltung der Anästhesie beträgt 1 mg/min Remimazolam mit einer Spanne von 0,1 bis 2,5 mg/min, basierend auf der klinischen Beurteilung, um eine ausreichende Anästhesie aufrechtzuerhalten. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie können während der laufenden Infusion je nach klinischen Erfordernissen zusätzliche Boli von 6 mg über eine Minute gegeben werden. Innerhalb von 60 Minuten können maximal drei (3) Boli im Abstand von mindestens 5 Minuten verabreicht werden. Gegen Ende der Operation (z. B. 15 Minuten vor dem Ende) kann die Dosis von Remimazolam heruntertitriert werden, um ein schnelleres Erwachen aus der Anästhesie zu ermöglichen.

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 Anästhetika. 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) Die Anfangsdosis sollte im unteren Bereich angesetzt werden.

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.

Sonstige Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Remimazolam die sich einer intrakraniellen Operation unterziehen, und bei Patienten mit vorbestehenden kognitiven Störungen 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 und verdünnt werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung sowie zur Anwendung mit anderen Flüssigkeiten, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine 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 einhergehen. 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 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 zentralnervös (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 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/hypnotischen Wirkungen von Remimazolam entwickeln. Daher ist unter Umständen eine höhere kumulative Dosis Remimazolam erforderlich, um die gewünschte Anästhesie zu erreichen. Eine ähnliche Wirkung kann auch bei anderen ZNS-dämpfenden Substanzen beobachtet werden. Es wird empfohlen, das in Abschnitt 4.2 angegebene Titrationsschema zu befolgen und eine Aufdosierung basierend auf dem Ansprechen des Patienten vorzunehmen, bis die gewünschte Anästhesietiefe erreicht ist (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung

Remimazolam darf nur durch Ärzte/medizinisches Fachpersonal mit Ausbildung im Bereich der Anästhesie angewendet werden; 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). 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). 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.

Delirium

In verschiedenen publizierten Studien mit Sedativa oder Anästhetika, die bei Operationen oder tiefer Sedierung auf der Intensivstation verwendet werden, treten postoperative Delirien und damit zusammenhängende neuropsychiatrische Ereignisse mit einer Inzidenzrate von 4 bis 53,3 % auf. Zu den Risikofaktoren gehören unter anderem hohes Alter, vorbestehende kognitive Störungen, Dauer und Tiefe der Anästhesie oder Sedierung, höhere Dosen von länger wirkenden Benzodiazepinen, Stoffwechselstörungen wie Diabetes, Elektrolytstörungen, Hypoxie, Hyperkapnie, Hypotonie und Infektionen. Obwohl unklar ist, ob Remimazolam selbst das Risiko eines postoperativen Delirs verursachen oder dazu beitragen kann, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden. Wenn ein postoperatives Delirium auftritt, sollten neben einer angemessenen Behandlung des Delirs selbst auch alle in Frage kommenden Risikofaktoren entsprechend behandelt werden. Die Patienten sollten nicht entlassen werden, bevor sie ihre kognitiven Fähigkeiten vollständig wiedererlangt haben, da ein potenzielles Risiko z. B. für Unfälle besteht.

Paradoxe Reaktionen

Paradoxe Reaktionen wie Agitiertheit, unwillkürliche Bewegungen (einschließlich tonisch-klonischer Krämpfe und Muskelzittern), Hyperaktivität, Feindseligkeit, Wutreaktionen, Aggressivität, paroxysmaler Erregung und Übergriffe wurden unter Benzodiazepinen berichtet. Diese Reaktionen treten eher bei älteren Patienten, bei hohen Dosen und/oder bei schneller Verabreichung der Injektion auf.

Verlängerte Wirkung des Arzneimittels

Bei einigen Patienten wurde postoperativ nach Beendigung der Remimazolam-Verabreichung eine verlängerte Wirkung von Remimazolam (Sedierung, Zeit bis zur Orientierung) beobachtet. Dies trat häufiger bei älteren Patienten (> 65 Jahre alt), bei Patienten mit ASA III-IV und bei Patienten auf, die während der letzten Stunde der Anästhesie eine höhere Remimazolam-Dosis erhielten (siehe Abschnitt 4.8.).

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält in jeder 50-mg-Durchstechflasche 198 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 Sedierungs-/Anästhesietiefe 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 (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 Beendigung 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. 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 intravenöses Remimazolam zur Allgemeinanästhesie erhielten, sind Hypotonie (51 %), Übelkeit (22,1 %), Erbrechen (15,2 %) und Bradykardie (12,8 %). Es müssen Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um in der klinischen Praxis auf das Auftreten von Hypotonie und Bradykardie 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 Allgemeinanästhesie beobachtet wurden, sind nachstehend in Tabelle 1-16 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 1-16: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems Häufig	Kopfschmerzen Schwindelgefühl
Herzerkrankungen Sehr häufig	Bradykardie ^{1*}
Gefäßerkrankungen Sehr häufig	Hypotonie ^{2*}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig Gelegentlich	Atemdepression ^{3*} Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig Sehr häufig Gelegentlich	Übelkeit Erbrechen Glossoptosis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden Häufig Häufig Gelegentlich	Schüttelfrost Arzneimittelwirkung verlängert ^{4*} Hypothermie

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

² Hypotonie umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypotonie, Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs, Hypotonie nach einem Eingriff, Blutdruck erniedrigt, mittlerer arterieller Blutdruck erniedrigt, Orthostasesyndrom und orthostatische Intoleranz.

³ Atemdepression umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: Hypoxie, Atemfrequenz erniedrigt, Dyspnoe, Sauerstoffsättigung erniedrigt, Hypopnoe, Atemdepression und Atemstörung

⁴ Verlängerte Arzneimittelwirkung umfasst die folgenden identifizierten Ereignisse: verzögertes Erwachen aus der Anästhesie, Somnolenz und Wirkung eines therapeutischen Produkts verlängert.

* 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 1-17); die Inzidenzen jener Nebenwirkungen, die bei mindestens 1 % der mit Remimazolam behandelten Patienten gemeldet wurden, sind nachstehend in Tabelle 1-17 nach Schweregrad angegeben:

Tabelle 1-17: Ausgewählte Nebenwirkungen

Nebenwirkung Begriff für gemeldetes Ereignis	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Bradykardie			
Bradykardie	6,1 %	3,7 %	0,3 %
Herzfrequenz erniedrigt	1,2 %	0,6 %	0 %
Hypotonie			
Blutdruck erniedrigt	18 %	2,1 %	0 %
Hypotonie	14,8 %	9,7 %	0,6 %
Mittlerer arterieller Druck erniedrigt	3 %	0,1 %	0 %
Hypotonie im Rahmen eines Eingriffs	2,5 %	0,6 %	0 %
Atemdepression			
Sauerstoffsättigung erniedrigt	3,7 %	0,7 %	0,3 %
Hypoxie	3 %	0,3 %	0 %

Sonstige besondere Patientengruppen

Ältere Patienten und/oder Patienten mit ASA III–IV

Kardiorespiratorische Nebenwirkungen

In kontrollierten Studien zur Allgemeinanästhesie traten Ereignisse, die unter den Begriffen Hypotonie (62,4 % vs. 35,4 %), Atemdepression (11,6 % vs. 5,8 %) und Bradykardie (19 % vs. 4,5 %) 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 (70,2 % vs. 32,6 %), Atemdepression (15,7 % vs. 2,4 %) und Bradykardie (18,1 % vs. 6,9 %) auf als Patienten mit ASA I–II (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Verlängerte Sedierung

In kontrollierten Studien zur Allgemeinanästhesie traten Ereignisse, die unter dem Begriff „Arzneimittelwirkung verlängert“ (11 % vs. 2,3 %) gruppiert waren, bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren häufiger auf als bei Patienten unter 65 Jahren. Bei Patienten mit ASA III–IV war die Häufigkeit der verlängerten Arzneimittelwirkung ebenfalls höher (12,7 % vs. 1,2 %) als bei Patienten mit ASA I–II (siehe Abschnitt 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 klinischen Studie zur Beurteilung von Remimazolam bei Patienten mit Leberfunktionsstörung aufgenommen waren (siehe 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 Symptome äußern kann: Hypotonie, Bradykardie und Atemdepression.

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 B, 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.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.19
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	II.20
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.20
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.22
II 2.7 Versorgungsanteile	II.26
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.27
II 4 Literatur	II.28

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.22

II Abbildungsverzeichnis

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASA-Status	American Society of Anesthesiologists Physical Status
CTD	Common Technical Document
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EQS	Externe Qualitätssicherung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Vol	Volumen

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

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (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 intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie angewendet.

Der pU weist anstatt der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) die Anzahl der Fälle der durchgeführten stationären und ambulanten allgemeinen Anästhesien pro Jahr aus.

Darüber hinaus schränkt der pU in seiner Herleitung die Anzahl der Fälle in der Zielpopulation zusätzlich auf eine Untergruppe von Hochrisikopatientinnen- und Patienten ein (siehe Schritte 4a bzw. 4b bis 7), die dem pU zufolge besonders von der Anwendung von Remimazolam profitieren. Hierbei ist anzumerken, dass es sich diese zusätzliche Einschränkung nicht aus dem Anwendungsgebiet von Remimazolam ergibt (siehe Abschnitt II 1.3.2).

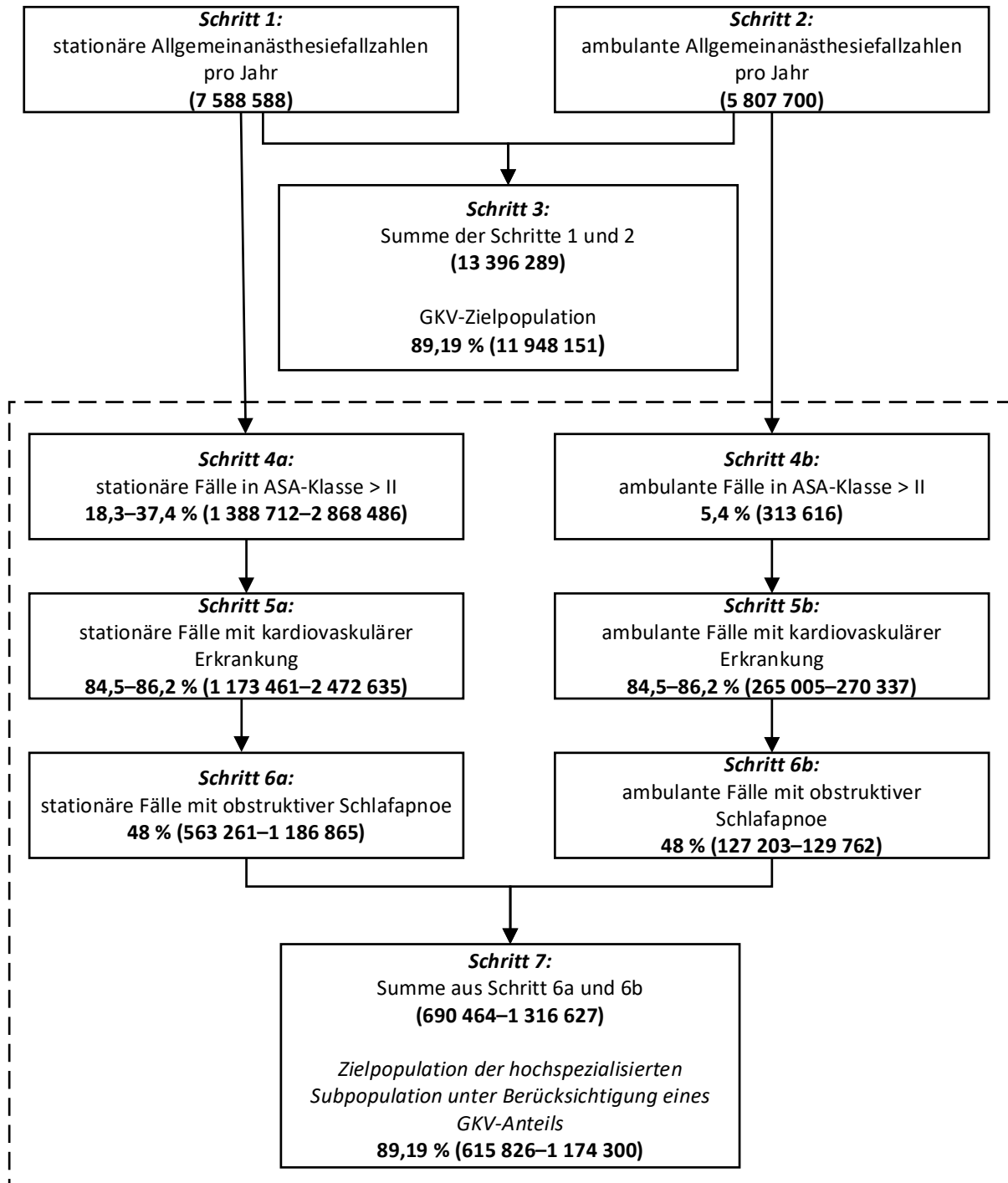
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht therapeutischer Bedarf an weiteren Allgemeinanästhetika, die ein günstiges Sicherheitsprofil, eine schnelle Wirkungsauflösung und eine schnelle Erholung aufweisen.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Diese Fallzahlen schätzt der pU über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Dabei entspricht die Fallzahl in Schritt 3 laut pU der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet.



Angaben des pU zur Anzahl an Fällen für den jeweiligen Schritt in Klammern
ASA-Status: American Society of Anesthesiologists Physical Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU:
pharmazeutischer Unternehmer

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

Allgemeine einleitende Aspekte

Der pU liefert in Modul 3 B 2 unterschiedliche GKV-Zielpopulation. Einerseits liefert er Angaben, die laut pU dem Anwendungsgebiet von Remimazolam [1] entsprechen (siehe Schritt 3). Andererseits liefert der pU Patientenzahlen für eine hoch-spezialisierte Subpopulation, da laut pU die Behandlung mit Remimazolam aufgrund wirkstoffbezogener Eigenschaften insbesondere für 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 Patientenzahlen aus Schritt 3 maßgeblich für die Bewertung sind (siehe Abschnitt II 1.1 und Abschnitt II 1.3.2).

Schritt 1: Stationäre Allgemeinanästhesie Fallzahlen pro Jahr

Als Basis seiner Herleitung ermittelt der pU die Anzahl an stationären Allgemeinanästhesien in Deutschland in den Jahren 2022 und 2023. Dabei geht er folgendermaßen vor:

Ermittlung eines Allgemeinanästhesiequotienten

Zunächst ermittelt der pU die stationären Allgemeinanästhesiefälle in Hamburg für die Jahre 2022 und 2023. Dazu zieht er Daten aller teilnehmenden Krankenhäuser sowie zu den Anästhesiefallzahlen (Ist-Zahlen der Sollstatistik) der Externen-Qualitätssicherung(EQS)-Hamburg heran [2,3]. Dieser entnimmt er für das Jahr 2022 auf Basis von 30 Krankenhäusern 236 657 und für das Jahr 2023 auf Basis von 13 Krankenhäusern 68 683 Anästhesiefälle [2,3]. Laut pU entsprechen nicht alle dieser Anästhesiefälle einer Allgemeinanästhesie. Daraufhin entnimmt er der jeweiligen Jahresauswertung Anästhesiologie 2022 bzw. 2023 der EQS-Hamburg [4,5] jeweils einen addierten Anteilswert von 84,2 % (2022) bzw. 87,1 % (2023) für die totalen intravenösen- und balancierten Anästhesien an allen Anästhesieverfahren. Angewendet auf die zuvor ermittelten Anästhesiefallzahlen ergeben sich dem pU zufolge für 2022 insgesamt 199 265 und für 2023 insgesamt 59 823 Allgemeinanästhesiefallzahlen für die teilnehmenden Krankenhäuser in Hamburg.

Anschließend setzt der pU – zur Schätzung des Anteils von Allgemeinanästhesien an allen Krankenhausfällen – die Allgemeinanästhesiefallzahlen (siehe vorherigen Abschnitt) je teilnehmendem Hamburger Krankenhaus mit den Gesamtfallzahlen der jeweiligen Hamburger Krankenhäuser ins Verhältnis. Dazu extrahiert er zunächst je Krankenhaus die stationären Gesamtfallzahlen für die Jahre 2022 und 2023 aus den jeweiligen Referenzberichten des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [6]. Dann summiert der pU die die Allgemeinanästhesiefallzahlen (siehe vorherigen Abschnitt) und die Anzahl der stationären Gesamtfallzahlen in Hamburg auf Basis der Referenzbericht des G-BA (454 014 Fälle im Jahr 2022 bzw. 136 469 Fälle im Jahr 2023) und setzt diese Summen ins Verhältnis zueinander. Der

pU ermittelt so einen übergreifenden jährlichen gleichbleibenden Allgemeinanästhesiequotienten von 0,44 für die Jahre 2022 und 2023 in den teilnehmenden Hamburger Krankenhäusern.

Bestimmung der stationären Fallzahlen von Allgemeinanästhesien

Laut pU gab es im Jahr 2022 insgesamt 17 036 586 und im Jahr 2023 insgesamt 17 456 997 Krankenhausfälle in Deutschland. Diese Fallzahlen multipliziert er anschließend mit dem von ihm berechneten Allgemeinanästhesiequotienten und bildet abschließend einen Mittelwert der beiden Fallzahlen je Jahr. Der pU ermittelt so 7 588 588 stationäre Allgemeinanästhesiefälle in Deutschland.

Schritt 2: Ambulante Allgemeinanästhesiefallzahlen pro Jahr

In diesem Schritt ermittelt der pU die ambulanten Allgemeinanästhesiefallzahlen. Dazu zieht der pU eine Publikation von Baumbach et al. [7] heran. Einleitend wird in der Publikation [7] mit Verweis auf die Gesundheits-Berichterstattung des Bundes (GBE) beschrieben, dass im Jahr 2021 in Deutschland 8,1 Millionen ambulante chirurgische Eingriffe durchgeführt wurden. In der Publikation von Baumbach et al. [7] handelt es sich um eine Querschnittsstudie auf Basis anonymisierter Daten eines Registers zur Qualitätssicherung in der ambulanten Chirurgie. Dabei wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 2001 bis 2021 betrachtet, bei welchen ein chirurgischer Eingriff mit einem gültigen deutschen Operations- und Verfahrenscode durchgeführt und dokumentiert wurde. Eingeschlossen wurden dabei diejenigen (N = 330 008), für die zum primären Merkmal der Studie (Schnittwundenschmerzen bis zum 3. postoperativen Tag) verwertbare Informationen vorlagen. Von diesen Patientinnen und Patienten wurden bei 236 530 chirurgischen Eingriffen (71,7 %) eine Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Diesen Anteilswert überträgt der pU auf die 8,1 Millionen ambulanten operativen Eingriffe und berechnet so eine Anzahl von Jahr 5 807 700 Fällen, die jährlich eine Allgemeinanästhesie im ambulanten Bereich in Deutschland erhalten.

Schritt 3: Gesamtfallzahl und GKV-Zielpopulation

Summe aus den Schritten 1 und 2

Der pU bildet die Summe aus den Fallzahlen der Schritte 1 und 2. Hierdurch ermittelt er eine sektorübergreifende Anzahl von insgesamt 13 396 289 Fällen mit einer Allgemeinanästhesie pro Jahr.

GKV-Zielpopulation

Für die Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet (laut pU) ermittelt der pU bei einem GKV-Anteil von 89,19 % [8,9] eine Anzahl von 11 948 151 Fällen mit einer Allgemeinanästhesie pro Jahr.

Schritt 4a: Stationäre 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 ASA-Status), mit verschiedenen Komorbiditäten oder im höheren Alter erfolgen wird.

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem ASA-Status > II im stationären Sektor zieht der pU auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche 11 Publikationen heran [4,5,10-18]. Von den 11 identifizierten Publikationen, berücksichtigt er 3 zur Bestimmung der unteren und oberen Grenze.

Für die untere Grenze der Fälle mit einem ASA-Status > II zieht der pU eine US-amerikanische Kohortenstudie von Kurnick et al. [13] heran. In dieser wurden Daten von 1807 Patientinnen und Patienten im Zeitraum von 2012 bis 2019 zu Auswirkungen der ASA-Klassifizierung auf den Krankenhausverlauf und postoperative Komplikationen bei oral- und kieferchirurgischen Eingriffen betrachtet. Der Studie zufolge befanden sich 310 Patientinnen und Patienten in ASA-Status III und 20 in ASA-Status IV (in Summe 330; entspricht 18,3 %).

Für die obere Grenze der Fälle mit einem ASA-Status > II greift der pU erneut auf die Jahresauswertung Anästhesiologie der Jahre 2022 und 2023 der EQS in Hamburg zurück [4,5]. Diesen entnimmt er jeweils die Anteile für Fälle mit ASA-Status III bis V und bildet anschließend aus der Summe der Anteile je Jahr den Mittelwert. Demzufolge wiesen 37,4 % der Fälle einen ASA-Status von > II auf.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 1 388 712 bis 2 868 486 Fälle mit einem ASA-Status > II.

Schritt 4b: Ambulante Fälle mit einem ASA-Status > II

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einem ASA-Status > II im ambulanten Umfeld greift der pU erneut auf die Publikation von Baumbach et al. zurück [7]. Dieser zufolge befanden sich insgesamt 94,6 % in ASA-Status I oder II. Im Umkehrschluss geht der pU davon aus, dass 5,4 % einen ASA-Status > II aufweisen.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU eine Anzahl von 313 616 Fällen mit einer ambulanten Allgemeinanästhesie mit einem ASA-Status > II.

Schritte 5a und 5b: Stationäre bzw. ambulante Fälle mit kardiovaskulärer Erkrankung

In den Schritten 5a und 5b bestimmt der pU Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und setzt dafür eine Spanne von 84,5 % bis 86,2 % an. Die Spanne basiert auf 2 Publikationen [17,18].

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. [17]. 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 [17].

Für die obere Grenze zieht der pU die Publikation von Cavalli et al. [18]. heran. Diese basiert ebenso wie die Publikation von Grob et al. [17] 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 [18].

Übertragen jeweils auf das Ergebnis aus Schritt 4a bzw. Schritt 4b berechnet der pU

- eine Anzahl von 1 173 461 bis 2 472 635 stationären Fällen (Schritt 5a) sowie
- eine Anzahl von 265 005 bis 270 337 ambulanten Fällen (Schritt 5 b)

mit zusätzlicher kardiovaskulärer Erkrankung.

Schritte 6a und 6b: Stationäre bzw. ambulante 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 [19].

Übertragen jeweils auf das Ergebnis aus Schritt 5a bzw. Schritt 5b berechnet der pU

- eine Anzahl von 563 261 bis 1 186 865 stationären Fällen (Schritt 6a) sowie
- eine Anzahl von 127 203 bis 129 762 ambulanten Fällen (Schritt 6b)

mit zusätzlicher obstruktiver Schlafapnoe.

Schritt 7: Summe der Schritte 6a und 6b sowie Zielpopulation der hoch spezialisierten Subpopulation

Summe aus den Schritten 6a und 6b

Der pU bildet die Summe aus den Fallzahlen der Schritte 6a und 6b. Hierdurch ermittelt er eine sektorübergreifende Anzahl von insgesamt 690 464 bis 1 316 627 Fällen, die dem pU zufolge die hoch-spezialisierte Subpopulation bilden.

Zielpopulation der hoch spezialisierten Subpopulation

Durch die Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 89,19 % [8,9] weist der pU 615 826 bis 1 174 300 Fälle in der hochspezialisierten Subpopulation aus.

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 (siehe Schritt 3) unsicher.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die GKV-Zielpopulation grundsätzlich alle Fälle bei Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß Zulassung [1] für eine Behandlung mit Remimazolam infrage kommen. Demnach stellt die vom pU vorgenommene Eingrenzung der Zielpopulation ab den Schritten 4a bzw. 4b eine Einschränkung dar, die sich nicht aus dem Anwendungsgebiet [1] ergibt. Diese wird daher nicht bewertet.

Im Folgenden werden die Unsicherheitsaspekte zur Herleitung des pU für die Schritte 1 bis 3 (Fallzahlen der Allgemeinanästhesie) dargestellt und bewertet:

Zu Schritt 1: Stationäre Allgemeinanästhesiefallzahlen pro Jahr

Ausgangspunkt in der Herleitung der stationären Fälle des pU sind die Fallzahlen von Allgemeinanästhesien im Verhältnis zu den entsprechenden Gesamtfallzahlen der teilnehmenden Hamburger Krankenhäuser für die Jahre 2022 und 2023 [2-5]. Hierbei sind die folgenden Unsicherheitsaspekte zu berücksichtigen: Zunächst ist unklar, inwieweit die Versorgungsstruktur des Stadtstaates Hamburg auf die Versorgungslandschaft in Deutschland übertragbar ist. Dann ist darauf hinzuweisen, dass zwischen den summierten Fallzahlen der Anästhesie (nach den Ist-Zahlen der Sollstatistik) basierend auf den Angaben auf der Webseite der EQS-Hamburg für die Jahre 2022 und 2023 [2,3] und der Anzahl der Anästhesieverfahren basierend jeweils auf den Jahresauswertungen 2022 bzw. 2023 [4,5] der EQS Abweichungen bestehen. Somit ist unklar, inwieweit der Anteilswert von 84,2 % (2022) bzw. 87,1 % (2023) für die totalen intravenösen- und balancierten Anästhesien, basierend auf der Anzahl der Verfahren, übertragbar auf die Ist-Fallzahlen der Sollstatistik ist.

Weiterhin sind die Fallzahlen der Krankenhäuser für das Jahr 2022, die der pU auf Basis der Referenzberichte des G-BA heranzieht mit Unsicherheit behaftet. Den Angaben des G-BA lässt sich in diesem Zusammenhang der Hinweis entnehmen, dass die Qualitätsberichtsdaten u. a. für das Jahr 2022 in Folge der Covid-19-Pandemie nicht vollständig und damit nur eingeschränkt nutzbar sind [6].

Außerdem nimmt der pU in seiner Herleitung der stationären Fallzahlen keine Eingrenzung gemäß Anwendungsgebiet von Remimazolam [1] auf erwachsene Patientinnen und Patienten vor. Es befinden sich unter den vom pU herangezogenen Hamburger Krankenhäusern auch Kinderkliniken (z. B. Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift) [2,3].

Ferner sind die Angaben des pU zu den Krankenhausfällen in Deutschland (im Jahr 2022: 17 036 586; im Jahr 2023: 17 456 997) nicht auf Basis seiner mitgelieferten Referenzen bzw. Unterlagen prüfbar, jedoch liegen die Angaben des Statistischen Bundesamts für diese Jahre in einer ähnlichen Größenordnung (2022: 16 802 693; 2023: 17 202 131) [20].

Zu Schritt 2 Ambulante Allgemeinanästhesiefallzahlen pro Jahr

Der vom pU herangezogenen Anteilswert basierend auf Baumbach et al. [7] bezieht sich auf ein spezifisches Patientenkollektiv (Patientinnen und Patienten mit dem primären Merkmal: Schnittwundenschmerzen bis zum 3. postoperativen Tag). Hierbei ist unklar, inwieweit der Anteil derjenigen mit Allgemeinanästhesie in diesem spezifischen Patientenkollektiv repräsentativ für alle ambulanten Prozeduren ist. Folglich kann der Anteilswert auch abweichen. Zudem gibt der pU – mit Bezug auf Baumbach et al. [7] – an, dass 5,7 % der operativen Eingriffe unter einer Kombination aus Allgemeinanästhesie und Regional-/Lokalanästhesie durchgeführt wurden. Diesen Anteil berücksichtigt er bei der Bestimmung des gesamten Anteilwertes nicht. Hierbei ist jedoch nicht auszuschließen, dass ein Teil dieser Prozeduren ebenfalls für eine Anwendung von Remimazolam [1] infrage kommt.

Ferner ist bei der Anzahl von 8,1 Millionen ambulanten chirurgischen Eingriffen, die der pU der Einleitung von Baumbach et al. [7] entnimmt und als Ausgangspunkt seiner Berechnung heranzieht, folgendes zu beachten: die Fallzahl lässt sich anhand der referenzierten Primärquelle in Baumbach et al. [7] zwar nicht abschließend prüfen, jedoch anhand einer weiteren Referenz [21] nachvollziehen. Dabei handelt es sich um eine Analyse der Allgemeinen-Ortskrankenkassen(AOK)-Bundesverbands basierend auf der KG2-Statistik für das Jahr 2022. Dieser Analyse, welche ebenfalls vom pU in Modul 3 B erwähnt wird, ist zu entnehmen, dass sich die 8,1 Millionen ambulanten Operationen ausschließlich auf den vertragsärztlichen Bereich beziehen. Hierbei ist unklar, inwieweit die im Krankenhaus-Report [21] ebenfalls berichtete Anzahl von 1,6 Millionen ambulanten Operationen (Fällen) im Krankenhaus vom pU bei der Bestimmung der Fallzahlen unberücksichtigt bleiben. Zudem

erfolgen Allgemeinanästhesien im ambulanten Bereich nicht nur bei chirurgischen Eingriffen, sondern können z. B. auch im Rahmen von diagnostischen Verfahren Anwendung finden. Diese Fälle bleiben vom pU ebenfalls unberücksichtigt. In diesem Zusammenhang ist zudem unklar, inwieweit die Berücksichtigung der ambulanten Operationen im Krankenhaus sowie von diagnostischen Verfahren zu einer Abweichung des Anteils der Allgemeinanästhesien führen würde. Darüber hinaus ist unklar, ob in diesen 8,1 Millionen ambulanten Eingriffe eine Eingrenzung auf Erwachsene vorgenommen wurde. Hierdurch ist eine Übertragung mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 3: Gesamtfallzahl stationärer und ambulanter Allgemeinanästhesiefallzahlen und GKV-Zielpopulation

Der pU veranschlagt einen GKV-Anteil in Höhe von 89,19 % [8,9] bezogen auf die Fälle mit stationärer bzw. ambulanter Allgemeinanästhesie. Hierbei ist zu beachten, dass für einen Teil dieser Fälle bereits ein GKV-Anteil verrechnet ist, da sich die Anzahl ambulanter Allgemeinanästhesien (5 807 700 Patientinnen und Patienten, Schritt 2) bereits nur auf GKV-Versicherte bezieht [7]. Somit ist für diese Fälle implizit bereits ein GKV-Anteil berücksichtigt.

Zudem ist im Hinblick auf den angenommenen GKV-Anteil, welcher sich auf Patientinnen und Patienten bezieht, fraglich, ob dieser dem Anteil durchgeführter Fälle einer Allgemeinanästhesie bei GKV-Versicherten entspricht.

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 niedrigen Anstieg im unteren einstelligen Prozentbereich der potenziell infrage kommenden Patientinnen und Patienten aus. Als Gründe nennt er einen moderaten Bevölkerungszuwachs sowie eine alternde Bevölkerung. 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 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Fälle ^a	Kommentar
Remimazolam	erwachsene Patientinnen und Patienten zur intravenösen Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie	11 948 151	Insgesamt ist die vom pU angegebene Fallzahl in der GKV-Zielpopulation unsicher. Maßgeblich hierfür sind u. a. folgende Aspekte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ unklare Übertragbarkeit von Fallzahlen aus Hamburg auf den gesamtdeutschen Versorgungskontext, ▪ fehlende Eingrenzung auf Erwachsene im stationären und ggf. im ambulanten Sektor, ▪ ein unsicherer Anteil derjenigen mit Allgemeinanästhesie im ambulanten Bereich aufgrund eines selektiven Patientenkollektiv, ▪ einen doppelt veranschlagten GKV-Anteil im ambulanten Sektor, ▪ eine potenziell fehlende Berücksichtigung ambulanter Operationen im Krankenhaus. Darüber hinaus stellt die ab Schritt 4a bzw. 4b vorgenommene Eingrenzung auf die hochspezialisierte Subpopulation eine Einschränkung der Zielpopulation dar, die sich nicht aus dem Anwendungsbiet [1] ergibt.
	davon in der hochspezialisierten Subpopulation ^b	615 826– 1 174 300	
a. Angaben des pU. Der pU stellt die Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation als Allgemeinanästhesien pro Jahr dar (Fälle). b. Darstellung basierend auf Angaben des pU in Modul 3 B GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der G BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Remimazolam benannt:

Individualisierte Therapie unter Auswahl von:

- Propofol, Etomidat und Thiopental (zur Einleitung der Anästhesie)
- Propofol, Isofluran, Desfluran und Sevofluran (zur Aufrechterhaltung der Anästhesie)

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

Bei der Verwendung von Desfluran ist zu beachten, dass dieses ab dem 01.01.2026 gemäß der EU-Verordnung (EU-F-Gas-Verordnung 2024/573) [22] in der EU verboten ist, es sei denn, die Anwendung ist unbedingt erforderlich und aus medizinischen Gründen darf kein anderes Narkosemittel verwendet werden.

Dem pU zufolge beziehen sich die Angaben in Modul 3 B für Remimazolam sowie für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die hoch-spezialisierte Subpopulation. Die Einschränkung auf die hoch-spezialisierte Subpopulation ergibt sich nicht aus dem Anwendungsgebiet [1]. Jedoch lässt sich entgegengesetzt zu den Angaben des pU in Modul 3 B in Abgleich mit den Fachinformationen [1,23-28] sowie der mitgelieferten Tabellenkalkulation [29] des pU entnehmen, dass die Angaben ebenso der Patientengruppe gemäß Anwendungsgebiet [1] (Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Erwachsenen) zuzuordnen sind. Vor diesem Hintergrund werden die Angaben des pU aus Modul 3 B der Patientengruppe gemäß Anwendungsgebiet zugeordnet und nachfolgend 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 [23-28]. Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer 1-maligen Anwendung je Fall aus.

II 2.2 Verbrauch

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 [23-28].

Der pU legt für alle Wirkstoffe eine durchschnittliche Prozedurlänge von 213 Minuten pro Fall zugrunde, die er nach eigener Angabe aus einer Studie [30] bei Patientinnen und Patienten mit ASA III und IV ermittelt habe. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Annahme des pU je Prozedurlänge auf das spezifische Patientenkollektiv mit ASA III und IV bezieht. Bei abweichenden Patientenkollektiven bzw. Eingriffen kann die Prozedurlänge abweichen und folglich auch der Verbrauch.

Für den Verbrauch der inhalativen Wirkstoffe Isofluran, Desfluran und Sevofluran ist neben der Länge der Prozedur die durchschnittliche Flussrate des verwendeten Trärgases ausschlaggebend [23,27,28]. Zur Berechnung des jeweiligen Verbrauchs der flüchtigen Anästhetika anhand der Wirkstoffkonzentration (prozentualer Anteil am Trärgas) und des Frischgasdurchflusses zieht der pU eine Publikation von Biro (Institut für Anästhesie des Universitätskrankenhauses Zürich, 2014) [31] heran. Dieser entnimmt er mit Bezug auf jeweils 1 ml Flüssigkeit der genannten Wirkstoffe exemplarische Angaben für das erzielbare gesättigte Gasvolumen (Isofluran: 195 ml; Desfluran 210 ml; Sevofluran: 184 ml) sowie die durchschnittlichen Frischgasflussraten (Isofluran: 3 l/min; Desfluran 1,05 l/min; Sevofluran: 3,06 l/min). Dabei ist zu beachten, dass die Berechnung der durchschnittlichen Frischgasflussraten in der Publikation [31] u. a. auf abweichenden fiktiven Prozedurlängen sowie alternierenden Einstellungen des Frischgasflusses innerhalb der Prozedur basieren, weswegen unklar ist, ob diese Annahmen übertragbar sind. Folglich kann der Verbrauch ebenfalls abweichen.

Unter Berücksichtigung dieser Annahmen ist bei den Verbrauchsangaben des pU in Modul 3 B folgendes zu beachten:

Für Remimazolam macht der pU Angaben je Fall für eine Einleitungsphase und für die Aufrechterhaltung der Anästhesie. Dabei gibt der pU einen Verbrauch für die Einleitungsphase von 10 mg bis 40 mg (beides entspricht 1 Durchstechflasche [DSF] Remimazolam von 50 mg) und für die Aufrechterhaltung von 21,3 mg bis 532,5 mg (entspricht 1 bis 11 DSF à 50 mg) an. Dies ist anhand der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [1] nachvollziehbar.

Der Verbrauch von Etomidat, Thiopental und Propofol richtet sich nach dem Körpergewicht [24-26]. Laut pU ist die Basis seiner Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht (KG) von Erwachsenen (77,7 kg) gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [32]. Für die Wirkstoffe Etomidat, Thiopental und Propofol (mit Ausnahme der Obergrenze in der Aufrechterhaltung) berechnet der pU den Verbrauch entgegen seiner Angaben basierend auf einem durchschnittlichen KG von Erwachsenen von 77,0 kg. Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen KG von Erwachsenen von 77,7 kg [32] weicht der Verbrauch jeweils ab. Dies hat allerdings keine Auswirkungen auf die jeweilige Anzahl der anzusetzenden Ampullen bzw. DSF.

Für Etomidat (für die Einleitung einer Allgemeinanästhesie) geht der pU gemäß Fachinformation [24] von einer Dosierung von 0,15 mg/kg bis 0,3 mg/kg KG aus. Infolgedessen gibt er einen Verbrauch je Fall von 11,55 mg bis 23,10 mg an (entspricht 1 bis 2 Ampullen à 20 mg).

Für Thiopental (für die Einleitung einer Allgemeinanästhesie) geht der pU gemäß Fachinformation [26] von einer Dosierung von 5 mg/kg KG aus. Infolgedessen gibt er einen Verbrauch je Fall von 385 mg an (entspricht 1 DSF à 500 mg).

Für Propofol macht der pU Angaben sowohl zur Einleitungsphase als auch zur Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie. Für die Einleitungsphase setzt der pU gemäß Fachinformation [25] eine Dosierung¹ von 1,5 mg/kg bis 2,5 mg/kg KG an. Infolgedessen gibt er einen Verbrauch je Fall von 155,5 mg bis 192,5 mg an (entspricht 1 DSF à 200 mg). Für die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie setzt der pU gemäß Fachinformation [25] eine Dosierung von 4 mg/kg KG/h bis 12 mg/kg KG/h an. Infolgedessen gibt er einen Verbrauch von 1108,90 mg (entspricht laut pU 6 DSF à 200 mg) bis 3310 mg (entspricht laut pU 17 DSF à 200 mg).

Für Isofluran geht der pU bei der Dosierung zur Aufrechterhaltung der Narkose von einer Spanne der Konzentration von 1 Volumen (Vol.) % bis 3,5 Vol. % aus. Gemäß Fachinformation [28] beträgt bei gleichzeitiger Verabreichung mit 70 % Lachgas und Sauerstoff die durchschnittliche Erhaltungskonzentration in Abhängigkeit von der chirurgischen Stimulation 1,0 Vol. % bis 2,5 Vol. %. Bei alleiniger Beatmung mit Sauerstoff, einem Sauerstoff/Raumluftgemisch oder niedrigerer Lachgaskonzentration sind die inspiratorischen Konzentrationen um 0,5 Vol. % bis 1,0 Vol. % höher zu wählen [28]. Unter Berücksichtigung seiner Annahmen (Frischgasflussraten und Prozedurlänge) veranschlagt er einen minimalen bzw. maximalen Verbrauch von 32,00 ml (bei gleichzeitiger Verabreichung mit 70 % Lachgas und Sauerstoff [28]) bis 115,00 ml (bei alleiniger Beatmung mit Sauerstoff, einem Sauerstoff/Raumluftgemisch oder niedrigerer Lachgaskonzentration [28]).

Für Desfluran geht der pU gemäß Fachinformation [27] bei der Dosierung zur Aufrechterhaltung der Narkose bei einer Mischung mit reinem Sauerstoff oder einem Sauerstoff-Luft-Gemisch von einer Spanne der Konzentration von 2,5 Vol. % bis 8,5 Vol. % aus. Unter Berücksichtigung seiner Annahmen (Frischgasflussraten und Prozedurlänge) veranschlagt er einen Verbrauch von 27,70 ml bis 91,60 ml. Ferner ist der Fachinformation der Hinweis zu entnehmen, dass bei Erwachsenen eine ausreichende Narkosetiefe mit reduzierten Konzentrationen von Desfluran (2 % bis 6 %) aufrechterhalten werden kann, wenn gleichzeitig Lachgas verwendet wird [27]. Demzufolge und unter Berücksichtigung der Annahmen des pU

¹ Gemäß Fachinformation von Propofol [25] benötigen die meisten Erwachsenen unter 55 Jahren in der Regel eine Gesamtdosierung von 1,5 bis 2,5 mg Propofol/kg KG.

(Prozedurlänge und Frischgasflussrate) kann sich ein niedrigerer Verbrauch in der unteren Grenze ergeben.

Für Sevofluran geht der pU gemäß Fachinformation [23] bei der Dosierung zur Aufrechterhaltung der Narkose mit einer Verabreichung in Sauerstoff mit oder ohne begleitende Gabe von Lachgas von einer Spanne der Konzentration von 0,5 Vol. % bis 3 Vol. % aus. Unter Berücksichtigung seiner Annahmen (Frischgasflussraten und Prozedurlänge) veranschlagt er einen Verbrauch von 17,08 ml bis 106,50 ml.

Das Vorgehen des pU ist unter Berücksichtigung seiner Annahmen nachvollziehbar.

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 des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2025 wieder.

Dabei ist jedoch unter Berücksichtigung der Annahmen des pU folgendes zu beachten:

Für Propofol (Aufrechterhaltung) ist eine zweckmäßigere, aber nicht wirtschaftlichere Stückelung verfügbar. Für die untere Grenze besteht diese aus 1 DSF à 1000 mg + 1 DSF à 200 mg (anstatt 6 DSF à 200 mg). Für die obere Grenze besteht diese aus 3 DSF à 1000 mg + 1 DSF à 500 mg (anstatt 17 DSF à 200 mg).

Für Desfluran ist der zusätzlich eingereichten Tabellenkalkulation zu entnehmen, dass der pU mit einer Packung à 10 Flaschen für die Jahrestherapiekosten rechnet [29]. Der Lauer-Taxe lässt sich jedoch nur eine entsprechende Packung à 6 Flaschen entnehmen, wie durch den pU in Modul 3 B auch korrekt angegeben.

Hierbei ist grundsätzlich zu beachten, dass die Anwendung der Allgemeinanästhesie dem pU zufolge überwiegend im Krankenhaus stattfindet (stationärer Sektor oder im Beleg-Krankenhaus). 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 grundsätzlich 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 abweichende Kosten pro Prozedur.

Der pU berücksichtigt für die Wirkstoffe [1,24-26] keinen packungsbezogenen Verwurf, dies ist vor dem Hintergrund einer fallbezogenen Kostendarstellung grundsätzlich nachvollziehbar. Für die inhalativen Allgemeinanästhetika [23,27,28] berücksichtigt der pU keinen stück- bzw. packungsbezogenen Verwurf, da er davon ausgeht, dass aus dem Reservoir die benötigte Menge Wirkstoff entnommen wird und somit eine Flasche für mehrere Allgemeinanästhesien angewendet werden kann. Im Fall keiner Mehrfachentnahme entstehen höhere Kosten.

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

- 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 die Anwendung im ambulanten Bereich macht der pU keine Angaben. Für diesen können die Kosten von den Angaben des pU im Rahmen einer pauschalierten Abrechnung auf Basis verschiedener Einheitlicher-Bewertungsmaßstab(EBM)-Ziffern in Abhängigkeit des jeweiligen Falls abweichen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU hebt u. a. mögliche Begleitmedikation wie die Gabe von Opioiden und bei den inhalativen Wirkstoffen die Verwendung des jeweiligen Trägergases sowie die benötigten Gerätschaften 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 der vom pU u. a. genannten Begleitmedikation, weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen können, wie beispielsweise die Überwachung der Patientinnen und Patienten während und nach der Prozedur [23]. 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 Prozedur findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für Remimazolam Jahrestherapiekosten pro Fall in Höhe von 57,57 € für die Einleitung und 57,57 € bis 633,23 € für die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie.

Die Arzneimittelkosten aller Wirkstoffe sind – mit Ausnahme von Desfluran – unter der Annahme des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus, Verbrauchs (inkl. der Mehrfachentnahme bei inhalativen Wirkstoffen) 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 (in der Größenordnung) plausibel (siehe Abschnitt II 2.3). Für Desfluran ergeben sich abweichend zu seinen Angaben in Modul 3 B in Abschnitt 3.3.3 höhere Arzneimittelkosten je Fall, da der pU eine abweichende Packungsgröße heranzieht [29]. Diese entstehen auch bei Annahme eines niedrigeren Verbrauchs in der unteren Grenze (siehe Abschnitt II 2.2).

Bei Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung können sich im ambulanten Bereich abweichende Arzneimittelkosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie ergeben (siehe Abschnitt II 2.3).

Zusätzlich können die Kosten für eine Aufrechterhaltung je nach Länge der Prozedur abweichen. Für die inhalativen Wirkstoffe Isofluran, Desfluran und Sevofluran weichen die Kosten zudem bei anderen Annahmen bzw. Gegebenheiten hinsichtlich Frischgasflussrate bzw. zum gesättigten Gasvolumen ab. Zudem können im Fall keiner Mehrfachentnahmen bei den inhalativen Wirkstoffen höhere Kosten entstehen (siehe Abschnitt II 2.3).

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (u. a. Gabe von Begleitmedikationen; bei den inhalativen Wirkstoffen die Verwendung des jeweiligen Trägergases sowie die benötigten Gerätschaften) 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 Allgemeinanästhesien pro Patientin bzw. Patient pro Jahr anfallen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (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	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Remimazolam	intravenöse Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemein-anästhesie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten					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 (u. a. Gabe von Begleitmedikationen) sind laut pU patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar. Es 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.
Einleitung		57,57 ^b	patientenindividuell (nicht bezifferbar)	0	57,57 ^b	
Aufrechterhaltung		57,57–633,23 ^c	patientenindividuell (nicht bezifferbar)	0	57,5–633,23 ^c	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige 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	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie: individualisierte Therapie^d unter Auswahl von						
Etomidat ^e	intravenöse Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemein-anästhesie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten	2,75–5,49 ^b	patientenindividuell (nicht bezifferbar)	0	2,75–5,49 ^b	Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme des vom pU veranschlagten Behandlungsmodus und 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 (u. a. Gabe von Begleitmedikationen) sind laut pU patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar. Es können ggf. weitere Kosten anfallen. Zudem kann es unter Berücksichtigung einer pauschalierten Vergütung mittels DRG bzw. EBM insgesamt zu abweichenden Kosten kommen.
Thiopental ^e		3,09 ^b	patientenindividuell (nicht bezifferbar)	0	3,09 ^b	
Propofol		3,39 ^b	patientenindividuell (nicht bezifferbar)	0	3,39 ^b	
Einleitung		20,33–57,62 ^b		0	20,33–57,62 ^b	
Aufrechterhaltung						

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige 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	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Sevofluran ^f	siehe oben	8,18–50,25 ^b	patientenindividuell (nicht bezifferbar)		8,18–50,25 ^b	Die Arzneimittelkosten sind – mit Ausnahme von Desfluran – unter der Annahme des pU bzgl. u. a. veranschlagten Behandlungsmodus, Gasflussraten, Mehrfachentnahme und auf Basis des Herstellerabgabepreises zuzüglich 19 % Mehrwertsteuer in der Größenordnung plausibel. Für Desfluran ergeben sich abweichend zu seinen Angaben höhere Arzneimittelkosten. Bei Anwendung der Arzneimittelpreisverordnung können sich im ambulanten Bereich höhere Arzneimittelkosten ergeben. Zudem können im Fall keiner Mehrfachentnahmen höhere Kosten entstehen. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (u. a. die Verwendung des jeweiligen Träergases sowie die benötigten Gerätschaften) sind laut pU patientenindividuell unterschiedlich und daher nicht bezifferbar. Es können ggf. weitere Kosten anfallen. Zudem kann es unter Berücksichtigung einer pauschalierten Vergütung mittels DRG bzw. EBM insgesamt zu abweichenden Kosten kommen.
Desfluran ^{f, g}		5,85–23,38 ^b	patientenindividuell (nicht bezifferbar)		5,85–23,38 ^b	
Isofluran ^f		13,92–49,24 ^b	patientenindividuell (nicht bezifferbar)	0	13,92–49,24 ^b	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (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	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU. Bei den Angaben handelt es sich um die Kosten (je verbrauchten Milliliter-Angaben) pro Fall.</p> <p>b. Die Angaben des pU für die Kosten pro Prozedur für die hoch-spezialisierte Subpopulation entsprechen den Kosten gemäß Anwendungsgebiet.</p> <p>c. Die Angaben des pU für die Kosten pro Prozedur für die hoch-spezialisierte Subpopulation liegen innerhalb der Spanne der Kosten gemäß Anwendungsgebiet.</p> <p>d. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Anästhesiephase (Einleitung/Aufrechterhaltung), der Begleiterkrankung sowie der Art und Dauer des operativen Eingriffs getroffen.</p> <p>e. zur Einleitung der Anästhesie</p> <p>f. zur Aufrechterhaltung der Anästhesie</p> <p>g. Bei der Verwendung von Desfluran ist zu beachten, dass dieses ab dem 01.01.2026 gemäß der EU-Verordnung (EU-F-Gas-Verordnung 2024/573) [22] in der EU verboten ist, es sei denn, die Anwendung ist unbedingt erforderlich und aus medizinischen Gründen darf kein anderes Narkosemittel verwendet werden.</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. Diese würden überwiegend stationär behandelt, weswegen der pU erwartet, dass der Einsatz des Wirkstoffs primär im stationären Bereich erfolgen wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, 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 B (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU liefert Angaben zu insgesamt 10 Studien. Er gibt über diese relevanten Studien den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V an allen Prüfstellen mit 22,0 % 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.

Bei 2 vom pU herangezogenen Studien (CNS7056-014 und CNS7056-020) ist zu beachten, dass sich diese nicht im Common Technical Document (CTD) befinden und dem Anwendungsgebiet vom Remimazolam [1] nicht direkt zuzuordnen sind. Folglich sind die Studien für die Berechnung nicht zu berücksichtigen.

Darüber hinaus wurden weitere Studien identifiziert, für welche nicht abschließend beurteilt werden kann, ob eine finanzielle Beteiligung durch den pU vorliegt. Exemplarisch sind Studien der Sponsoren Jiangsu Hengrui Medicine (z. B. NCT02406872) bzw. Seoul National University Hospital (z. B. NCT05047939) zu nennen. Jiangsu HengRui Medicine vermarktet offenbar den Wirkstoff Remimazolam (als Tosylat) auf dem chinesischen Markt [33]. Im Fall des Seoul National University Hospital 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 oben genannten Abweichungen liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin über 5 %. Diese Einschätzung ist, aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich identifizierter Studien weiterer Sponsoren im Rahmen des Abgleichs mit den Studienregistern, unsicher.

II 4 Literatur

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

1. Paion Pharma. Fachinformation Byfavo 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung - Stand 07/2024. 07.2024.
2. Externe Qualitätssicherung Hamburg. ANA Anästhesie 2022 [online]. [Zugriff: 18.02.2026]. URL: <https://www.eqs.de/einzeldarstellung-leistungsbereich.html?lb=ANA&jahr=2022>.
3. Externe Qualitätssicherung Hamburg. ANA Anästhesie 2023 [online]. [Zugriff: 18.02.2026]. URL: <https://www.eqs.de/einzeldarstellung-leistungsbereich.html?lb=ANA&jahr=2023>.
4. E. Q. S. Hamburg. Anästhesiologie Jahresauswertung 2022. 2023.
5. E. Q. S. Hamburg. Anästhesiologie Jahresauswertung 2023. 2024.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Referenzdatenbank der Qualitätsberichte der Krankenhäuser [online]. 2025. URL: <https://qb-referenzdatenbank.g-ba.de/#/suche>.
7. Baumbach P, Dreiling J, Arnold C et al. Pain After Outpatient Surgical Procedures. Dtsch Arztebl Int 2024; 121(3): 71–78. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0235>.
8. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2024. 2025.
9. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/variante-1-2-3-altersgruppen.html>.
10. Temesgen N, Fenta E, Eshetie C et al. Early intraoperative hypotension and its associated factors among surgical patients undergoing surgery under general anesthesia: An observational study. Ann Med Surg (Lond) 2021; 71: 102835. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102835>.
11. Nega MH, Ahmed SA, Tawuye HY et al. Incidence and factors associated with post-induction hypotension among adult surgical patients: Prospective follow-up study. International Journal of Surgery Open 2022; 49: 100565. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2022.100565>.
12. Nakanishi T, Tsuji T, Sento Y et al. Association between postinduction hypotension and postoperative mortality: a single-centre retrospective cohort study. Can J Anaesth 2023; 71(3): 343–352. <https://doi.org/10.1007/s12630-023-02653-6>.

13. Kurnick B, Madrigal J, Han A et al. Does American Society of Anesthesiologist classification effect hospital course and postoperative complications following oral and maxillofacial surgical procedures? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2023; 136. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2023.01.003>.
14. Rosa F, Tortorelli AP, Quero G et al. The impact of preoperative ASA-physical status on postoperative complications and long-term survival outcomes in gastric cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23(17): 7383–7390. https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_18846.
15. Reich DL, Hossain S, Krol M et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth Analg* 2005; 101(3): 622–628. <https://doi.org/10.1213/01.Ane.0000175214.38450.91>.
16. Kane AD, Soar J, Armstrong RA et al. Patient characteristics, anaesthetic workload and techniques in the UK: an analysis from the 7th National Audit Project (NAP7) activity survey. *Anaesthesia* 2023; 78(6): 701–711. <https://doi.org/10.1111/anae.15989>.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. Statistisches Bundesamt. Krankenhäuser, Betten, Patienten: Deutschland, Jahre [online]. 2026 [Zugriff: 17.03.2026]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/23111/table/23111-0001/search/s/a3JhbmtlbmhhhdXM%3D>.
21. Klauber J, Wasem J, Beivers A et al. Krankenhaus-Report 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 02.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-68792-5>.
22. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EU) 2024/573 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 7. Februar 2024 über fluorierte Treibhausgase, zur Änderung der Richtlinie (EU) 2019/1937 und zur Aufhebung der Verordnung (EU) Nr. 517/2014 [online]. 2024 [Zugriff: 06.03.2026]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32024R0573>.

23. Piramal Critical Care. Sevofluran Piramal 100 % Flüssigkeit zur Herstellung eines Dampfs zur Inhalation [online]. 05.2024 [Zugriff: 12.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023187/sevofluran-piramal-100-fluessigkeit-zur-herstellung-eines-dampfs-zur-inhalation>.
24. Piramal Critical Care. Hypnomidate 2 mg/ml Injektionslösung [online]. 08.2025 [Zugriff: 12.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023186/hypnomidate-2-mg-ml-injektionsloesung>.
25. Baxter Holding. Propofol Baxter 20 mg/ml Fachinformation -Stand 11/2019. 2019.
26. Panpharma. Thiopental PANPHARMA 1000 mg, Fachinformation - Stand 05/2022. 05.2022.
27. Piramal Critical Care. Desfluran Piramal 100 % Flüssigkeit Fachinformation - Stand 03/2024. 03.2024.
28. Piramal Critical Care. Isofluran Piramal 100% Fachinformation - Stand 01/2024. 01.2024.
29. Paion Pharma. Kostenberechnungen zu Remimazolam in Allgemeinanästhesie. 2025.
30. Paion UK. Clinical Trial Report CNS7056-022; Phase III confirmatory efficacy and safety trial of remimazolam (CNS7056) compared with propofol for intravenous anaesthesia during elective surgery. 2021.
31. Biro P. Calculation of volatile anaesthetics consumption from agent concentration and fresh gas flow. Acta Anaesthesiol Scand 2014; 58(8): 968–972. <https://doi.org/10.1111/aas.12374>.
32. 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>.
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. Seoul National University Hospital. Comparison of Recovery Profile After TIVA Between Remimazolam With Flumazenil and Propofol [online]. 2023 [Zugriff: 11.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05047939>.
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>.