



IQWiG-Berichte – Nr. 1219

**Angiotensin-II-Acetat  
(refraktäre Hypotonie bei  
distributivem Schock) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-95  
Version: 1.0  
Stand: 13.10.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Angiotensin-II-Acetat (refraktäre Hypotonie bei distributivem Schock) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

15.07.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-95

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Karl Josef Osterziel, Oberpfalz Research GbR

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.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Erika Penner
- Nadia Abu Rajab
- Moritz Felsch
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Katharina Wölke

**Schlagwörter**

Angiotensin II, Hypotonie, Nutzenbewertung, NCT02338843

**Keywords**

Angiotensin II, Hypotension, Benefit Assessment, NCT02338843

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	11
2.3.2 Studiencharakteristika .....	11
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>22</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	25
2.4.3 Ergebnisse .....	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	31
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>31</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	34
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>36</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>36</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	36
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	36
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>40</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	41
3.2.2 Verbrauch .....	41

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	41
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	41
3.2.6	Versorgungsanteile.....	41
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>42</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>42</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>43</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....</b>	<b>44</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>45</b>
<b>5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>48</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>51</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>52</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>57</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>58</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat .....	3
Tabelle 3: Angiotensin-II-Acetat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat .....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....	18
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	20
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	23
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	25
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	27
Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....	28
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	33
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie .....	34
Tabelle 16: Angiotensin-II-Acetat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	34
Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	37
Tabelle 18: Angiotensin-II-Acetat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	42
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	43
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	44

Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....	53
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie .....	54
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	55

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Durchschnittlicher MAP während der ersten 48 Stunden der Behandlung in der Studie ATHOS-3 .....	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtmortalität.....	57
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entlassung aus der Intensivstation.....	57

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
CVP	Central Venous Pressure (Zentralvenöser Druck)
DRG	Diagnosis-related-Group, diagnosebezogene Fallgruppen
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAP	Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Druck)
mITT	modifizierte Intention to treat Population
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NED	Norepinephrine Equivalence Dose (Noradrenalin-Äquivalenzdosis)
OPS	Operationen und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA-Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SSC	Surviving Sepsis Campaign
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Angiotensin-II-Acetat gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2021 übermittelt.

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

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

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

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

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

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

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

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

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Angiotensin-II-Acetat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung der refraktären Hypotonie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben	optimierte Standardtherapie <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, interpretiert diese allerdings so, dass eine optimierte Standardtherapie aus mindestens 2 Vasopressoren bestehen müsse. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Zwar können gemäß der deutschen S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge und der Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign (SSC) Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Noradrenalin nicht ansprechen, mit einem zweiten Vasopressor behandelt werden. Jedoch kann die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt in einer akuten und lebensbedrohlichen Notfallsituation patientenindividuell auch andere Therapiestrategien bzw. Therapien einsetzen. Zudem finden sich in den Leitlinien keine Empfehlungen, ab welcher Noradrenalinosis ein 2. Vasopressor hinzugegeben werden soll.

Abweichend vom pU wird die Anzahl der eingesetzten Vasopressoren in der vorliegenden Situation daher nicht als Kriterium für die Umsetzung einer optimierten Standardtherapie festgelegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs (randomisierte kontrollierte Studien) mit einer Mindestdauer von 28 Tagen herangezogen. Eine längere Beobachtungsdauer wäre insbesondere zur Erfassung des Langzeitüberlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wünschenswert.

### **Studienpool und Studiendesign**

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie ATHOS-3.

Bei der Studie ATHOS-3 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Angiotensin-II-Acetat mit Placebo jeweils zusätzlich zu einer Vasopressortherapie verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer katecholaminrefraktären Hypotonie, definiert als Katecholamin-Gesamtbedarf von  $> 0,2 \mu\text{g/kg/min}$  über 6–48 Stunden, um den mittleren arteriellen Druck (MAP) auf einem Niveau von 55–70 mmHg zu erhalten, und einem klinischen High-Output-Schock eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten eine adäquate Volumensubstitution erhalten haben und einen kardiovaskulären Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score von 4 aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 344 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Angiotensin-II-Acetat ( $N = 172$ ) oder einer Behandlung mit Placebo ( $N = 172$ ) zugeteilt.

In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten 6–48 Stunden vor der Randomisierung eine Vasopressortherapie, die optimiert wurde, um einen Ziel-MAP von möglichst  $\geq 65$  mmHg zu erreichen. Die Patientinnen und Patienten, die nach diesem Zeitraum die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anschließend auf die Behandlungsarme Angiotensin-II-Acetat bzw. Placebo randomisiert. Je nach Behandlungsphase und MAP wurden die Studienmedikation und die Vasopressortherapie in beiden Studienarmen über 48 Stunden angepasst, wobei für den Zeitraum 0–3 Stunden nach Möglichkeit keine Änderungen an der Vasopressordosis vorgenommen werden sollten. Angiotensin-II-Acetat wurde weitgehend gemäß Fachinformation angewendet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die MAP-Ansprechrates nach 3 Stunden. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Die Patientinnen und Patienten in der Studie ATHOS-3 erhielten eine angemessene Flüssigkeitstherapie, sowie eine Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung durch systemische Antiinfektiva.

Die vor Studienbeginn optimierte Vasopressorthherapie sollte ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation für 3 Stunden nicht geändert werden. Ausnahmen davon waren möglich, wenn der Patient bzw. die Patientin trotz Anpassung der Studienmedikation hypotensiv blieb oder hypertensiv wurde. Eine Dosiserhöhung der Vasopressorthherapie war zudem jederzeit nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes möglich. Der durchschnittliche MAP ist auch bei Patientinnen und Patienten im Placeboarm in den ersten 3 Stunden angestiegen und es wurden in diesem Zeitraum bei 47 Patientinnen und Patienten im Placeboarm Anpassungen in der Vasopressorthherapie vorgenommen. In der Studie ATHOS-3 wird daher insgesamt, trotz der Limitationen in den ersten 3 Stunden, von einer ausreichend optimierten Vasopressorthherapie ausgegangen. Die Limitationen tragen jedoch zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit bei.

Insgesamt kann die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Therapie als hinreichend optimierte Standardtherapie angesehen werden.

### ***Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 relevant***

Der pU zieht in Modul 4 A eine Teilpopulation der Studie ATHOS-3 für die Nutzenbewertung heran. Diese umfasst Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden. Für die Nutzenbewertung sind, entsprechend des Anwendungsgebiets von Angiotensin-II-Acetat, jedoch alle Patientinnen und Patienten relevant, die trotz vorheriger Vasopressorthherapie hypotensiv blieben. Diese Patientinnen und Patienten sind in der Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 abgebildet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 herangezogen.

### **Eingeschränkte Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3**

Bei der Studie ATHOS-3 handelt es sich um eine internationale Studie, bei der nur etwa 10 % der Patientinnen und Patienten aus Europa eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse der Studie ATHOS-3 sind nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sich die europäischen Patientinnen und Patienten in der Studie ATHOS-3 hinsichtlich ihrer Prognose und der eingesetzten Therapie deutlich von den restlichen Patientinnen und Patienten unterscheiden. In den Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde, stehen zwar vergleichbare Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, welche auch in Deutschland zugelassen sind und von der deutschen S3-Leitlinie als Therapieoptionen benannt werden, allerdings scheint sich die tatsächliche Handhabung im medizinischen Alltag deutlich zu unterscheiden. Neben diesen Aspekten ist zudem unklar, inwieweit die Therapie europäischer Patientinnen und Patienten den deutschen Versorgungskontext abbildet, da auch innerhalb Europas unterschiedliche Therapien zugelassen sind und sich die Standards in der Intensivbehandlung

unterscheiden können. Die eingeschränkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext führt zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für alle eingeschlossenen Endpunkte jeweils als niedrig eingeschätzt.

### ***Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit***

Aufgrund der eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird die Aussagesicherheit der Studie ATHOS-3 als eingeschränkt angesehen. Zudem tragen die Limitationen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur eingeschränkten Aussagesicherheit bei. Daher können unabhängig von einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial auf Basis der verfügbaren Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### **Ergebnisse**

#### ***Gesamtmortalität (Tag 28)***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität***

##### *Absetzen der künstlichen Beatmung*

Für den Endpunkt Absetzen der künstlichen Beatmung liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### *Entlassung aus der Intensivstation*

Für den Endpunkt Entlassung aus der Intensivstation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### *Absetzen der Nierenersatztherapie*

Für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

In der Studie ATHOS-3 wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Spezifische UEs*

##### *Embolie- und Thromboseereignisse (SUEs), periphere Ischämie (SUEs)*

Für die Endpunkte Embolie- und Thromboseereignisse (SUEs) und periphere Ischämie (SUEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Arrhythmien*

Für den Endpunkt Arrhythmien liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Studie ATHOS-3 zeigen sich weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärer Hypotonie bei einem septischen oder anderen

distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat.

Tabelle 3: Angiotensin-II-Acetat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock <sup>b</sup> , die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben	optimierte Standardtherapie <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie ATHOS-3 wurden größtenteils Patientinnen und Patienten mit septischem Schock eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit einem anderen distributiven Schock übertragen werden können.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung der refraktären Hypotonie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben	optimierte Standardtherapie <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, interpretiert diese allerdings so, dass eine optimierte Standardtherapie aus mindestens 2 Vasopressoren bestehen müsse. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Zwar können gemäß der deutschen S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge und der Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign (SSC) Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Noradrenalin nicht ansprechen, mit einem zweiten Vasopressor behandelt werden [3,4]. Jedoch kann die Prüfarztin bzw. der Prüfarzt in einer akuten und lebensbedrohlichen Notfallsituation patientenindividuell auch andere Therapiestrategien bzw. Therapien einsetzen. Zudem finden sich in den Leitlinien keine Empfehlungen, ab welcher Noradrenalinosis ein 2. Vasopressor hinzugegeben werden soll. Abweichend vom pU wird die Anzahl der eingesetzten Vasopressoren in der vorliegenden Situation daher nicht als Kriterium für die Umsetzung einer optimierten Standardtherapie festgelegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs (randomisierte kontrollierte Studien) mit einer Mindestdauer von 28 Tagen herangezogen. Eine längere Beobachtungsdauer wäre insbesondere zur Erfassung des Langzeitüberlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wünschenswert. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der keine Mindeststudiendauer festlegt.

### 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Angiotensin-II-Acetat (Stand zum 17.05.2021)
- bibliografische Recherche zu Angiotensin-II-Acetat (letzte Suche am 19.05.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Angiotensin-II-Acetat (letzte Suche am 12.05.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Angiotensin-II-Acetat (letzte Suche am 19.05.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Angiotensin-II-Acetat (letzte Suche am 05.08.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde neben der Studie ATHOS-3 zusätzlich die ATHOS-Pilotstudie (ATHOS pilot trial) als potenziell relevante Studie identifiziert [5,6]. Bei der ATHOS-Pilotstudie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, in der Angiotensin-II-Acetat mit Placebo jeweils zusätzlich zu einer Vasopressortherapie verglichen wird. In die Studie wurden 20 erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem High-Output-Schock eingeschlossen, die zuvor eine ausreichende Flüssigkeitstherapie erhalten, darauf aber nicht angesprochen haben. Die Vasopressortherapie bestand aus Noradrenalin und Vasopressin, Adrenalin und / oder Phenylephrin. Die Patientinnen und Patienten wurden 6 Stunden mit Placebo bzw. Angiotensin-II-Acetat in Dosen von 5 bis 40 ng/kg/min behandelt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung in der Noradrenalinosis. Die 30-Tage-Mortalität wurde als sekundärer Endpunkt erhoben.

Aufgrund der limitierten Informationen in den verfügbaren Quellen kann die Relevanz der ATHOS-Pilotstudie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht abschließend beurteilt werden. Insbesondere ist unklar, ob die Patientinnen und Patienten eine katecholaminrefraktäre Hypotonie hatten, bevor sie mit Angiotensin-II-Acetat behandelt wurden. Zudem ist nicht klar nach welchem Schema die Vasopressortherapie eingesetzt und ob in der Studie eine optimierte Standardtherapie umgesetzt wurde. Aufgrund der sehr kleinen Studiengröße (20 eingeschlossene Patientinnen und Patienten; < 10 % im Vergleich zur Studie ATHOS-3, N = 321) wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass Ergebnisse dieser Studie einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hätten.

Der pU schließt die ATHOS-Pilotstudie aufgrund der kurzen Behandlungsdauer von 6 Stunden nicht in die Nutzenbewertung ein. Für Angiotensin-II-Acetat ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch keine Mindestbehandlungsdauer festgelegt [7]. Die Behandlung

sollte stattdessen abgesetzt werden, nachdem sich der zugrundeliegende Schock hinreichend gebessert hat. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde daher unabhängig von der Behandlungsdauer von Angiotensin-II-Acetat überprüft. Da neben der zuvor beschriebenen ATHOS-Pilotstudie keine weitere Studie identifiziert wurde, bleibt das Vorgehen des pU insgesamt ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
LJ501-CRH01 (ATHOS-3 <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [8]	ja [9,10]	ja [11-20]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.

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

c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen

d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie ATHOS-3 und stimmt mit dem des pU überein.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ATHOS-3	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene im Alter von $\geq 18$ Jahren mit katecholaminrefraktärer Hypotension <sup>b</sup> mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ adäquater Volumensubstitution<sup>c</sup></li> <li>▪ klinischem High-Output-Schock charakterisiert durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zentralvenöse Sauerstoffsättigung <math>&gt; 70\%</math> und CVP <math>&gt; 8</math> mmHg oder</li> <li>▫ Herzindex <math>&gt; 2,3</math> l/min/m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>▪ kardiovaskulärem SOFA-Score = 4</li> </ul>	Angiotensin-II-Acetat (N = 172) Placebo (N = 172)	Screening: 6–48 Stunden  Behandlung: bis zu 48 Stunden, bei Bedarf erneute Einleitung der Behandlung bis 168 Stunden <sup>d</sup>  Beobachtung: bis zu 28 Tage <sup>e</sup>	124 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Neuseeland, Vereinigtes Königreich, USA  05/2015–02/2017	primär: Ansprechrate (MAP) nach 3 Stunden <sup>f</sup> sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. definiert als Katecholamin-Gesamtbedarf von <math>&gt; 0,2</math> <math>\mu\text{g/kg/min}</math> über 6–48 Stunden, um den MAP auf einem Niveau von 55–70 mmHg zu erhalten</p> <p>c. Voraussetzung für den Einschluss war, dass die Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 24 Stunden mindestens 25 ml/kg einer Kristalloid- oder Kolloidlösung erhalten hatten und der Flüssigkeitshaushalt nach Einschätzung des Prüfarztes ausgeglichen war.</p> <p>d. Die Behandlung konnte innerhalb 3 Stunden nach Absetzen wieder eingeleitet werden, wenn der kardiovaskuläre SOFA-Score = 4 betrug.</p> <p>e. nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte betrug die Beobachtungsdauer 28 Tage; zu Endpunkten, für die eine kürzere Beobachtungsdauer vorlag, siehe Abschnitt 2.4.1.</p> <p>f. Ansprechen war definiert als MAP <math>\geq 75</math> mmHg oder Anstieg um <math>\geq 10</math> mmHg gegenüber Behandlungsbeginn ohne Erhöhung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis</p> <p>CVP: zentralvenöser Druck; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; MAP: mittlerer arterieller Druck; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ATHOS-3	<p>Angiotensin-II-Acetat i. v.:</p> <p>Behandlungsphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 0–3 Stunden: Anfangsdosis 20 ng/kg/min, dann 2,5<sup>a</sup>–200 ng/kg/min titriert nach MAP-Zielbereich 1 (<math>\geq 75</math> mmHg bis <math>&lt; 85</math> mmHg)</li> <li>▪ 3–48 Stunden: 2,5<sup>a</sup>–40 ng/kg/min entsprechend dem MAP-Zielbereich 2 (65–70 mmHg)</li> <li>▪ nach 48 Stunden: schrittweise Dosisreduktion um höchstens 10 ng/kg/min alle 15 Minuten bis zum Absetzen</li> <li>▪ innerhalb 3 Stunden nach Absetzen: bei Bedarf<sup>b</sup> Wiedereinleiten der Therapie (2,5<sup>a</sup>–40 ng/kg/min); spätestens nach 7 Tagen (168 Stunden) schrittweises Absetzen</li> </ul> <p>+ Vasopressortherapie (siehe unten)</p>	<p>Placebo i. v.</p> <p>+ Vasopressortherapie (siehe unten)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisanpassungen von Angiotensin-II-Acetat oder Placebo je nach Verträglichkeit und Erreichen des MAP-Zielbereichs (Minimaldosis: 1,25 ng/kg/min<sup>a</sup>); Therapieabbruch bei Toxizität unter der Minimaldosis</li> <li>▪ Vasopressortherapie (nach Behandlungsphasen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 6–48 Stunden vor Behandlungsbeginn: Optimierung mit einem MAP-Zielbereich von <math>\geq 65</math> mmHg<sup>c</sup></li> <li>▫ 0–3 Stunden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- stabile Vasopressordosis; Hochtitation bei sofortigem Bedarf erlaubt</li> <li>- bei MAP <math>\geq 85</math> mmHg und minimaler Studienmedikationsdosis: Absetzen von Vasopressin (falls verwendet); falls MAP weiterhin <math>\geq 85</math> mmHg: schrittweises Absetzen von Katecholaminen</li> </ul> </li> <li>▫ 3–48 Stunden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei MAP <math>\geq 70</math> mmHg; Absetzen von Vasopressin (falls verwendet); falls MAP weiterhin <math>\geq 70</math> mmHg: schrittweises Absetzen von Katecholaminen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ regelmäßige Einnahme von <math>&gt; 500</math> mg/Tag Hydrokortison oder Äquivalent</li> </ul> <p><b>Nötige Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mindestens 25 ml/kg einer Kristalloid- oder Kolloidlösung innerhalb der letzten 24 Stunden vor Behandlungsbeginn</li> <li>▪ Vasopressortherapie (siehe oben)</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fortführung unterstützender Therapien vor Studienbeginn</li> <li>▪ Behandlung von Begleiterkrankungen (z. B. systemische Antiinfektiva)</li> <li>▪ <math>\leq 750</math> ml i. v. Flüssigkeiten in den ersten 3 Stunden der Behandlung</li> <li>▪ Inotropika wie Dobutamin oder Milrinon (ausgenommen Adrenalin und Dopamin in inotrop wirksamen Dosierungen)</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
a.	Bei Hyper-Respondern (MAP $\geq$ 85 mmHg im Zeitraum 0–3 Stunden, bzw. $\geq$ 70 mmHg ab Stunde 3 trotz Absetzen von Vasopressin und Absetzen bzw. Dosisreduktion der Katecholamine) sollte die Dosis der Studienmedikation auf 1,25 ng/kg/min reduziert werden.	
b.	kardiovaskulärer SOFA-Score = 4	
c.	Gemäß Angabe in Modul 4 lag der Zielbereich bei 55–70 mmHg, wobei vorzugsweise $\geq$ 65 mmHg angestrebt werden sollten.	
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; i. v.: intravenös; MAP: mittlerer arterieller Druck; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

### Studiendesign

Bei der Studie ATHOS-3 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Angiotensin-II-Acetat mit Placebo jeweils zusätzlich zu einer Vasopressortherapie verglichen wird. Die Studie wurde multizentrisch in Nordamerika, Australien und Europa durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer katecholaminrefraktären Hypotonie, definiert als Katecholamin-Gesamtbedarf von  $> 0,2 \mu\text{g/kg/min}$  über 6–48 Stunden, um den mittleren arteriellen Druck (MAP) auf einem Niveau von 55–70 mmHg zu erhalten, und einem klinischen High-Output-Schock (zur Definition siehe Tabelle 6) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten eine adäquate Volumensubstitution erhalten haben und einen kardiovaskulären Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score von 4 aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 344 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Angiotensin-II-Acetat (N = 172) oder einer Behandlung mit Placebo (N = 172) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MAP zur Screeningvisite ( $< 65 / \geq 65$  mmHg) und Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)-Score ( $\leq 30 / 31-40 / \geq 41$  Punkte). Von den randomisierten Patientinnen und Patienten wurden im Angiotensin-II-Arm 163 und im Placeboarm 158 Patientinnen und Patienten mit der Studienmedikation behandelt (modifizierte Intention to treat Population, mITT). Alle folgenden Angaben beziehen sich auf die mITT-Population.

In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten 6–48 Stunden vor der Randomisierung eine Vasopressortherapie, die optimiert wurde, um einen Ziel-MAP von möglichst  $\geq 65$  mmHg zu erreichen. Die Patientinnen und Patienten, die nach diesem Zeitraum die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anschließend auf die Behandlungsarme Angiotensin-II-Acetat bzw. Placebo randomisiert. Je nach Behandlungsphase und MAP wurden die Studienmedikation und die Vasopressortherapie in beiden Studienarmen über 48 Stunden angepasst, wobei für den Zeitraum 0–3 Stunden nach Möglichkeit keine Änderungen an der Vasopressordosis vorgenommen werden sollten (zur Diskussion der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Abschnitt weiter unten). Im Angiotensin-II-Arm war im Zeitraum 0–3 Stunden eine Höchstdosis von 200 ng/kg/min erlaubt, die zugelassene Maximaldosis von

Angiotensin-II-Acetat in diesem Zeitraum beträgt jedoch 80 ng/kg/min [7]. Etwa 16 % der Patientinnen und Patienten erhielten in diesem Zeitraum eine Dosis oberhalb der zugelassen Maximaldosis. Abgesehen davon wurde Angiotensin-II-Acetat gemäß Fachinformation angewendet.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Angiotensin-II-Arm durchschnittlich 47 Stunden und im Placeboarm durchschnittlich 40 Stunden behandelt. Alle Patientinnen und Patienten sollten für mindestens 7 Tage (bzw. mindestens 3 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) beobachtet werden. Zudem war eine zusätzliche Nachkontrolle 28 Tage nach Behandlungsbeginn vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die MAP-Ansprechrates nach 3 Stunden. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie festgelegt, von der insbesondere die Flüssigkeitstherapie, die Therapie mit Vasopressoren und die Therapie mit Antibiotika umfasst sind.

Voraussetzung für den Einschluss in die Studie ATHOS-3 war, dass alle Patientinnen und Patienten vor Beginn der Vasopressortherapie eine Flüssigkeitstherapie mit mindestens 25 ml/kg einer Kristalloid- oder Kolloidlösung erhalten hatten und gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt eine adäquate Volumensubstitution vorlag. Nach der initialen Flüssigkeitstherapie sollte nach Möglichkeit auf eine weitere Flüssigkeitsgabe verzichtet werden, die Gabe von bis zu 750 ml Flüssigkeit während der ersten 3 Behandlungsstunden war dennoch erlaubt. Die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Flüssigkeitstherapie entspricht grundsätzlich den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie und der SSC-Leitlinie [3,4]. In den Leitlinien wird zwar der Einsatz von Kristalloiden empfohlen. Diese Empfehlung beruht jedoch lediglich darauf, dass Kolloide mit höheren Kosten verbunden sind. Der Einsatz von Kolloiden (neben Kristalloiden) in der Studie ATHOS-3 ist daher sachgerecht. In den Leitlinien wird zwar ein Volumen von mindestens 30 ml/kg für die initiale Flüssigkeitstherapie empfohlen. Der zentralvenöse Druck (CVP) lag bei den Patientinnen und Patienten zu Behandlungsbeginn jedoch bei etwa 13 mmHg und damit etwas über dem Ziel von 8–12 mmHg, das bei der sogenannten „early goal-directed therapy“ empfohlen wird [21]. Die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Flüssigkeitstherapie wird daher insgesamt als angemessen bewertet.

Nach der Flüssigkeitstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten eine Vasopressortherapie, die 6–48 Stunden vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation angepasst wurde, um einen Ziel-MAP von möglichst  $\geq 65$  mmHg zu erreichen. Mit einer Ausnahme erhielten in der Studie alle Patientinnen und Patienten Noradrenalin. Etwa 51 % der Patientinnen und Patienten erhielten zudem einen weiteren Vasopressor und etwa 20 % erhielten mehr als 2 Vasopressoren. Zu Behandlungsbeginn erreichten die Patientinnen und

Patienten durchschnittlich einen MAP von 66 mmHg. Ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation sollten für 3 Stunden keine Änderungen an der Vasopressordosis mehr vorgenommen werden. Ausnahmen davon waren möglich, wenn der Patient bzw. die Patientin trotz Anpassung der Studienmedikation hypotensiv blieb ( $\text{MAP} \leq 59 \text{ mmHg}$ ) oder hypertensiv wurde ( $\text{MAP} \geq 85 \text{ mmHg}$ ) (vgl. Tabelle 7). Eine Dosiserhöhung der Vasopressortherapie war zudem jederzeit nach Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers möglich.

Anhand des durchschnittlichen MAP im Behandlungsverlauf ist erkennbar, dass dieser auch im Placeboarm während der ersten 3 Stunden angestiegen ist (siehe Abbildung 1). Zudem gibt der pU an, dass in dem Zeitraum der ersten 3 Stunden bei 47 Patientinnen und Patienten im Placeboarm Anpassungen in der Vasopressortherapie vorgenommen wurden. In der Studie ATHOS-3 wird daher insgesamt, trotz der Limitationen in den ersten 3 Stunden, von einer ausreichend optimierten Vasopressortherapie ausgegangen. Die Limitationen tragen jedoch zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit bei (siehe Abschnitt 2.4.2)

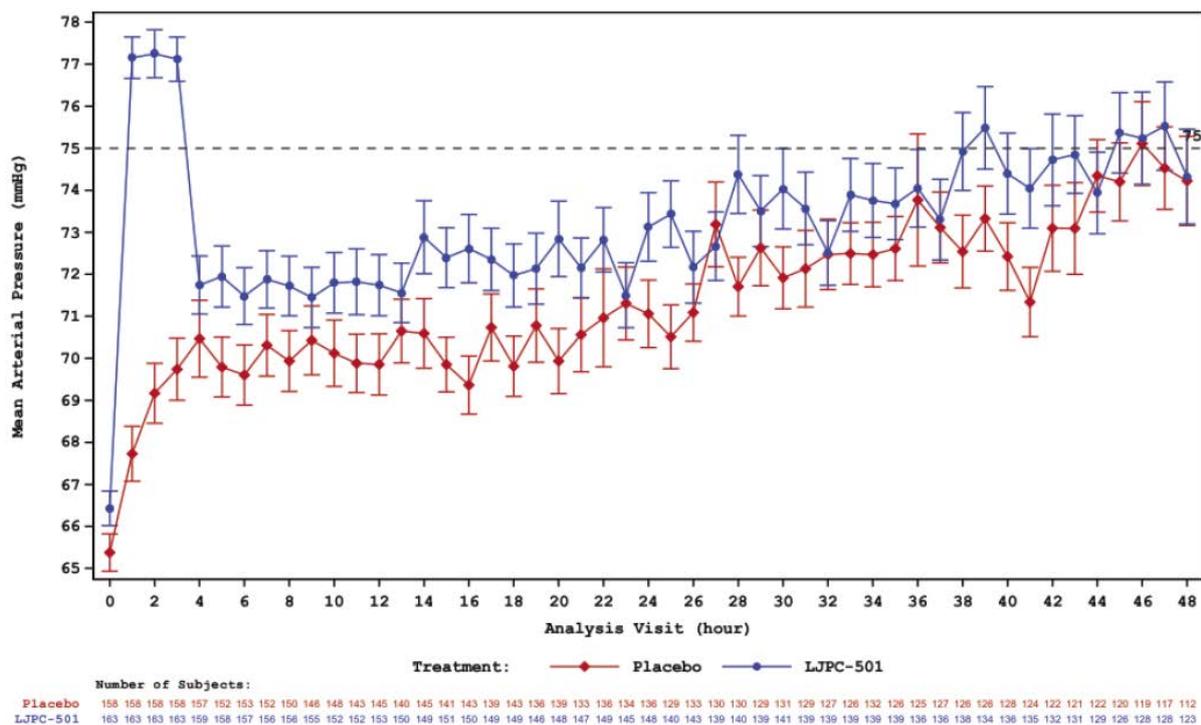


Abbildung 1: Durchschnittlicher MAP während der ersten 48 Stunden der Behandlung in der Studie ATHOS-3

Von der Standardtherapie ist des Weiteren auch die Behandlung mit Antibiotika umfasst. In der Studie ATHOS-3 wurden ca. 99 % der Patientinnen und Patienten mit systemischen Antiinfektiva behandelt. Weitere Informationen z. B. zu Art und Dosierung der Therapie liegen nicht vor, der pU gibt jedoch an, dass es sicher sei, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer vermuteten oder gesicherten Sepsis Antibiotika erhielten. Zudem sei in der vorliegenden lebensbedrohlichen Situation davon auszugehen, dass alle antibiotischen Therapieoptionen

ausgeschöpft wurden und gemäß allgemeiner Praxis eine Therapieanpassung bei Erregernachweis vorgenommen wurde. Für die Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in der Studie eine angemessene Therapie mit Antibiotika zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung (bei ca. 80 % der Patientinnen und Patienten lag eine Sepsis vor) erhalten haben.

Zusammenfassend erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie ATHOS-3 eine angemessene Flüssigkeitstherapie, eine Vasopressortherapie, die nach ärztlicher Maßgabe angepasst werden konnte, sowie eine Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung durch systemische Antiinfektiva. Zwar wurden einige Therapien gemäß Protokoll eingeschränkt, jedoch ist in der vorliegenden Situation von einer adäquaten Versorgung der Patientinnen und Patienten auszugehen. Insgesamt kann die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Therapie daher als hinreichend optimierte Standardtherapie angesehen werden. Allerdings bestehen Einschränkungen in der Aussagesicherheit aufgrund einer eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext weiter unten).

### **Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 relevant**

Der pU zieht in Modul 4 A eine Teilpopulation der Studie ATHOS-3 für die Nutzenbewertung heran. Diese umfasst Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden (229 von 321 Patientinnen und Patienten; 71,3 %). Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass in dieser Teilpopulation die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie durch den vorherigen Einsatz von mindestens 2 Vasopressoren adäquat umgesetzt sei. Wie in Abschnitt 2.2 bereits beschrieben, besteht die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer optimierten Standardtherapie, von der insbesondere eine Flüssigkeitstherapie, Vasopressoren und Antibiotika umfasst sind. Eine Mindestanzahl an Vasopressoren ist nicht vorgegeben. Zudem sind in der akuten und lebensbedrohlichen Situation der Patientinnen und Patienten nach ärztlicher Maßgabe verschiedene Therapiestrategien möglich. Für die Nutzenbewertung sind daher, entsprechend des Anwendungsgebiets von Angiotensin-II-Acetat, alle Patientinnen und Patienten relevant, die trotz vorheriger Vasopressortherapie hypotensiv blieben. Diese Patientinnen und Patienten sind in der Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 abgebildet. Die vom pU herangezogene Teilpopulation stellt dagegen lediglich eine Subgruppe der relevanten Population dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher abweichend vom pU die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 herangezogen.

### **Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Angiotensin-II- Acetat + optimierte Standardtherapie N <sup>a</sup> = 163	Placebo + optimierte Standardtherapie N <sup>a</sup> = 158
<b>ATHOS-3</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (16)	63 (15)
Geschlecht [w / m], %	44 / 56	35 / 65
Region, n (%)		
USA / Kanada	116 (71)	120 (76)
Europa	19 (12)	14 (9)
Australien / Neuseeland	28 (17)	24 (15)
MAP [mmHg], MW (SD)		
zur Screeningvisite	65,5 (3,5)	65,4 (3,8)
zu Behandlungsbeginn	66,4 (5,3)	65,4 (5,6)
ScvO <sub>2</sub> [%], MW (SD)	77,6 (8,9) <sup>b</sup>	77,2 (8,6) <sup>b</sup>
CVP [mmHg], MW (SD)	13,7 (5,1) <sup>c</sup>	12,8 (4,7) <sup>c</sup>
Herzindex [l/min/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	3,3 (0,9) <sup>d</sup>	3,4 (1,0) <sup>d</sup>
APACHE II-Score zu Behandlungsbeginn [Punkte], MW (SD)	27,3 (8,4)	28,7 (8,3)
SOFA-Score zur Screeningvisite [Punkte], MW (SD)	11,8 (2,8)	12,7 (3,3)
MELD-Score zu Behandlungsbeginn [Punkte], MW (SD)	20,4 (7,5)	21,9 (7,3)
ARDS nach Röntgenbefund, n (%)	40 (25)	51 (32)
Ursache des distributiven Schocks, n (%)		
Sepsis	127 (78)	132 (84)
Verdacht auf Sepsis	20 (12)	11 (7)
Vasoplegie	10 (6)	9 (6)
Pankreatitis	6 (4)	4 (3)
Andere	0 (0)	2 (1)
Zahl der Vasopressoren zu Behandlungsbeginn, MW (SD)	1,9 (0,8)	2,0 (0,7)
Zahl der Vasopressoren zu Behandlungsbeginn, n (%)		
1	49 (30)	43 (27)
2	81 (50)	83 (53)
3	26 (16)	28 (18)
4	7 (4)	4 (3)
Vasopressingebrauch <sup>e</sup> , n (%)	113 (69)	111 (70)
NED zu Behandlungsbeginn [µg/kg/min], MW (SD)	0,45 (0,35)	0,48 (0,45)
Therapieabbruch bis Stunde 48 <sup>f,g</sup> , n (%)	60 (37)	57 (36)
Studienabbruch vor Tag 28 <sup>h,i</sup> , n (%)	75 (46) <sup>j</sup>	86 (54) <sup>j</sup>

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Angiotensin-II- Acetat + optimierte Standardtherapie N <sup>a</sup> = 163	Placebo + optimierte Standardtherapie N <sup>a</sup> = 158
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, welche Studienmedikation erhalten haben (mITT). Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Werte liegen im Angiotensin-II-Arm nur für 120 (74 %) und im Placeboarm für 117 (74 %) der Patientinnen und Patienten vor</p> <p>c. Werte liegen im Angiotensin-II-Arm nur für 126 (77 %) und im Placeboarm für 123 (78 %) der Patientinnen und Patienten vor</p> <p>d. Werte liegen im Angiotensin-II-Arm nur für 69 (42 %) und im Placeboarm für 73 (46 %) der Patientinnen und Patienten vor</p> <p>e. während der letzten 6 Stunden vor der Randomisierung</p> <p>f. Es liegen keine Angaben zur Anzahl an Patientinnen und Patienten vor, die die Therapie später als nach 48 Stunden abbrechen.</p> <p>g. Hauptgründe für den Therapieabbruch waren das Versterben der Patientinnen und Patienten (21 vs. 29 Patientinnen und Patienten) sowie die Verbesserung des MAP (32 vs. 16 Patientinnen und Patienten)</p> <p>h. diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und dem Studienbericht; die dargestellten Zahlen stammen aus dem Studienbericht.</p> <p>i. Hauptgrund für den Studienabbruch war das Versterben der Patientinnen und Patienten (75 vs. 85 Patientinnen und Patienten)</p> <p>j. eigene Berechnung</p> <p>APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ARDS: Akutes Atemnotsyndrom; CVP: zentralvenöser Druck; mITT: modifizierte Intention to treat; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; MAP: mittlerer arterieller Druck; MELD: Model of Endstage Liver Disease; N: Anzahl randomisierter und behandelten Patientinnen und Patienten; NED: Noradrenalin-Äquivalenzdosis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ScvO<sub>2</sub>: zentralvenöse Sauerstoffsättigung; SD: Standardabweichung; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten kamen größtenteils aus den USA oder Kanada und waren im Mittel 63 Jahre alt. Der Anteil von Männern war mit etwa 60 % etwas höher als der Anteil von Frauen.

Beim Großteil der Patientinnen und Patienten lag als Ursache des distributiven Schocks eine Sepsis oder der Verdacht auf eine Sepsis vor. Die Patientinnen und Patienten hatten einen durchschnittlichen SOFA-Score von etwa 12 und einen APACHE II-Score von 28. Etwa 70 % der Patientinnen und Patienten wurden zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt. Vasopressin wurde bei ca. 70 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ATHOS-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ATHOS-3 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie ATHOS-3 handelt es sich um eine internationale Studie, bei der die meisten Patientinnen und Patienten aus Nordamerika und nur etwa 10 % aus Europa eingeschlossen wurden. Der pU geht in seinem Dossier daher umfassend auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ein und beschreibt dabei insbesondere die Studienpopulation und die in der Studie eingesetzten Therapien (Vasopressoren, Flüssigkeitstherapie und Antiinfektiva).

Bei der Beschreibung der Studienpopulation vergleicht der pU Patientencharakteristika der unterschiedlichen geografischen Regionen und gibt an, dass es regionale Unterschiede hinsichtlich der Patientenpopulationen zu geben scheine. Beispielsweise beschreibt er, dass die europäischen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn durchschnittlich eine bessere Prognose (gemessen anhand des APACHE II-Scores und des SOFA-Scores) aufwiesen. Der pU geht darüber hinaus auch auf regionale Unterschiede in der Krankenhausversorgung ein, wie beispielsweise die Anzahl an Intensivbetten, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation oder den Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation.

Im Hinblick auf die in der Studie eingesetzten Therapien, beschreibt der pU ebenfalls Unterschiede zwischen den geografischen Regionen. Die europäischen Patientinnen und Patienten erhielten z. B. durchschnittlich eine deutlich höhere Noradrenalin-Äquivalenzdosis (NED). Gleichzeitig wurde seltener ein zweiter Vasopressor zur Therapie hinzugefügt. In diesem Kontext geht der pU auf die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie und der SSC-Leitlinie ein. Er beschreibt, dass die Empfehlungen zur Art der Erstlinientherapie zwar weltweit einheitlich seien, es jedoch bezüglich der Dauer und Dosis der Therapie sowie dem Zeitpunkt der Zugabe eines zweiten Vasopressors keine konkreten Empfehlungen gebe. Zur Flüssigkeitstherapie gibt der pU an, dass in Europa vor allem Kristalloidlösungen verwendet

werden. Der genaue Einsatz von Kristalloid- und Kollidllösungen in der Studie ATHOS-3 sei nicht bekannt, jedoch geht der pU dennoch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aus, da alle Patientinnen und Patienten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt wurden und die Art der Flüssigkeitstherapie wahrscheinlich keinen großen Einfluss habe. Zu den systemischen Antiinfektiva beschreibt der pU, dass die Resistenzsituation zwischen den Ländern sowie zwischen einzelnen Zentren wahrscheinlich unterschiedlich sei, dies aber auch innerhalb Deutschlands zu erwarten sei.

Trotz regionaler Unterschiede in den Patientencharakteristika, in der Versorgung der Patientinnen und Patienten und in der Vasopressortherapie geht der pU zusammenfassend von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus. Der pU begründet dies hauptsächlich damit, dass es auch innerhalb Deutschlands Versorgungsunterschiede gebe, die vasoaktive Therapie patientenindividuell nach ärztlicher Maßgabe eingesetzt werde und die Studie ATHOS-3 diese Unterschiede abbilde. Zudem unterscheide sich die Mortalität von Patientinnen und Patienten mit septischem Schock in Deutschland nicht gravierend von der Mortalität in der Studie ATHOS-3.

### ***Eingeschränkte Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3***

Anders als vom pU eingeschätzt, können die Ergebnisse der Studie ATHOS-3 nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die europäischen Patientinnen und Patienten unterschieden sich in der Studie ATHOS-3 hinsichtlich ihrer Prognose und der eingesetzten Therapie deutlich von den restlichen Patientinnen und Patienten. In den Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde, stehen zwar vergleichbare Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, welche auch in Deutschland zugelassen sind und von der deutschen S3-Leitlinie als Therapieoptionen benannt werden, allerdings scheint sich die tatsächliche Handhabung im medizinischen Alltag deutlich zu unterscheiden. Bereits während des Zulassungsprozesses wurden diese Unterschiede von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) diskutiert. Vor allem der geringe Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer hohen NED in der Studie ATHOS-3 sei wenig repräsentativ für die europäische Praxis [20]. Als Zulassungsaufgabe wurde von der EMA die Durchführung einer Phase-IV-Studie gefordert, in der u. a. mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten in Europa rekrutiert werden sollen. Neben diesen Aspekten ist zudem unklar, inwieweit die Therapie europäischer Patientinnen und Patienten den deutschen Versorgungskontext abbildet, da auch innerhalb Europas unterschiedliche Therapien zugelassen sind und sich die Standards in der Intensivbehandlung unterscheiden können.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studie ATHOS-3 daher nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daraus resultiert eine Einschränkung der Aussagesicherheit, sodass unabhängig von Verzerrungsaspekten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden können.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - Absetzen der künstlichen Beatmung
  - Entlassung aus der Intensivstation
  - Absetzen der Nierenersatztherapie
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
  - Schwerwiegende UEs (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ, SUEs)
  - Periphere Ischämie (PT, SUEs)
  - Arrhythmien
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Absetzen der künstlichen Beatmung	Entlassung aus der Intensivstation	Absetzen der Nierenersatztherapie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ, SUEs)	Periphere Ischämie (PT, SUEs)	Arrhythmien	Weitere spezifische UEs
ATHOS-3	ja	nein <sup>a</sup>	ja	nein <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	ja <sup>c</sup>	ja <sup>c</sup>	ja <sup>c</sup>	ja <sup>c</sup>	nein <sup>a</sup>	nein <sup>d</sup>
<p>a. keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe folgenden Fließtext</p> <p>b. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>c. keine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Symptomatik der Grunderkrankung möglich, zur Erläuterung siehe folgenden Fließtext</p> <p>d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

### Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorie Morbidität

- **Absetzen der künstlichen Beatmung:** Der Endpunkt ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Ende der künstlichen Beatmung. Für diesen Endpunkt legt der pU Auswertungen mit einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen vor. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten künstlich beatmet wurde, sodass der Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Für diesen Endpunkt liegen somit keine verwertbaren Daten vor.
- **Absetzen der Nierenersatztherapie:** Der Endpunkt ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Absetzen der Nierenersatztherapie und wurde als Zulassungsaufgabe post hoc ausgewertet. Für diesen Endpunkt legt der pU Auswertungen vor, in denen nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die zu Behandlungsbeginn ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, welches eine Nierenersatztherapie erforderlich machte. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen jedoch aufgrund der potenziellen Verschlechterung der Organfunktionen grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten unter dem Risiko, während des Studienzeitraums ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. In der Studie ATHOS-3 erhielten 45 (27,6 %) ...

Patientinnen und Patienten im Angiotensin-II-Arm und 60 (38,0 %) Patientinnen und Patienten im Placeboarm zu Studienbeginn eine Nierenersatztherapie. Dieser Anteil ist so gering, dass eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Nierenersatztherapie zu Studienbeginn keine Aussagen für alle Patientinnen und Patienten in der Studie erlaubt. Für den Endpunkt legt der pU zudem nur Auswertungen mit einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen vor. Die von pU vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten eine Nierenersatztherapie benötigte, sodass der Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Insgesamt liegen für diesen Endpunkt damit keine verwertbaren Daten vor.

### **Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen**

- SUEs, Abbruch wegen UEs und spezifische UEs: In der Studie ATHOS-3 wurden UEs 7 Tage beobachtet, SUEs und UEs von besonderem Interesse wurden bis Tag 28 beobachtet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die aufgetretenen UEs stark von Ereignissen der Grunderkrankung überlagert. Der pU legt für die von ihm zur Bewertung herangezogene Teilpopulation zwar Auswertungen unter Ausschluss von Ereignissen der Standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) toxisch-septische Schockzustände vor. Auch eine solche Auswertung erlaubt jedoch keine isolierte Betrachtung der UEs, da sich die Grunderkrankung durch das Versagen verschiedener Organe in zahlreichen unterschiedlichen Symptomen äußert und die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Ereignissen der Grunderkrankung somit nicht eindeutig möglich ist. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, die UEs beinhalten, die auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, als Mischung aus Symptomatik und Nebenwirkungen interpretiert.
- Arrhythmien: Gemäß Studienprotokoll war für die Arrhythmien eine Auswertung über die SMQ Herzrhythmusstörungen und die SMQ Torsade de pointes/QT-Verlängerung geplant. Statt dieser prädefinierten Auswertung legt der pU in Modul 4 A Auswertungen zu sogenannten kardialen UEs von besonderem Interesse vor. Der pU erläutert nicht, welche Ereignisse in diese Auswertung eingehen. Aus den Ergebnissen geht jedoch hervor, dass in der Auswertung z. B. auch akute Myokardinfarkte berücksichtigt wurden, die gemäß der prädefinierten Auswertung über die SMQs nicht zu den Arrhythmien zählen. Die Ergebnisse der prädefinierten Auswertung legt der pU nicht vor. Für den Endpunkt Arrhythmien liegen daher keine verwertbaren Daten vor.

### **Primärer Endpunkt MAP-Ansprechrates nicht eingeschlossen**

Der MAP beschreibt den durchschnittlichen Blutdruck innerhalb eines Herzzyklus [22]. In der Medizin wird der MAP als Parameter zur Einschätzung der Organperfusion verwendet [23]. In der deutschen S3-Leitlinie und der SSC-Leitlinie wird für die Behandlung der Hypotonie bei Patientinnen und Patienten mit einem septischen Schock ein MAP-Zielwert von mindestens

65 mmHg definiert [3,4]. In der Studie ATHOS-3 wurde die MAP-Ansprechrage als primärer Endpunkt untersucht. Der pU legt in seinem Dossier für den MAP folgende Auswertungen vor:

- MAP-Ansprechrage: Analysen der Anteile von Patientinnen und Patienten, die einen MAP  $\geq 75$  mmHg oder eine Verbesserung des MAP um  $\geq 10$  mmHg zu Stunde 3 erreichen; für den Fall, dass die Dosis der Vasopressorthherapie innerhalb dieser Zeitspanne erhöht werden musste, wurde dies als Therapieversagen gewertet
- Analyse der Veränderung des MAP zwischen Behandlungsbeginn und Stunde 3 bzw. Stunde 48

Der pU beschreibt im Dossier, dass der MAP zwar nicht als Surrogat für die Mortalität validiert sei, er zieht den MAP jedoch als unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität heran. Ob bzw. inwiefern der MAP ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität darstellt, beschreibt der pU nicht. Abweichend vom pU wird der Endpunkt MAP nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da sich aus einer Änderung des MAP keine direkte Patientenrelevanz ergibt. In der vorliegenden akuten Krankheitssituation ist eine direkte Erhebung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik erforderlich und durchführbar.

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamt mortalität	Absetzen der künstlichen Beatmung	Entlassung aus der Intensivstation	Absetzen der Nierenersatztherapie	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ, SUEs)	Periphere Ischämie (PT, SUEs)	Arrhythmie	Weitere spezifische UEs
ATHOS-3	N	N	– <sup>a</sup>	N	– <sup>a</sup>	– <sup>b</sup>	N	N	N	N	– <sup>a</sup>	–
a. keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 b. Endpunkt nicht erhoben N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis												

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird in Übereinstimmung mit dem pU für alle eingeschlossenen Endpunkte jeweils als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte Absetzen der künstlichen Beatmung, Absetzen der Nierenersatztherapie und Arrhythmien liegen keine verwertbaren Daten vor, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Aufgrund der eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 2.3.2) wird die Aussagesicherheit der Studie ATHOS-3 als eingeschränkt angesehen. Zudem tragen die Limitationen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur eingeschränkten Aussagesicherheit bei. Daher können unabhängig von einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial auf Basis der verfügbaren Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie mit Placebo + optimierte Standardtherapie zur Behandlung der refraktären Hypotonie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang B dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Endpunkte Gesamtmortalität und Entlassung aus der Intensivstation sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ATHOS-3</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität (Tag 28)	163	n. e. [19,12; n. e.] 75 (46,0)	158	15,50 [10,03; n. e.] 85 (53,8)	0,78 [0,57; 1,07]; 0,123
<b>Morbidität</b>					
Absetzen der künstlichen Beatmung			keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>		
Entlassung aus der Intensivstation	163	16 [14; 20] 72 (44,2)	158	17 [14; 20] 62 (39,2)	0,99 [0,71; 1,39]; 0,957
Absetzen der Nierenersatztherapie			keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			Endpunkt nicht erhoben		
a. Cox-Proportional-Hazard-Modell und Log-Rank-Test b. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ATHOS-3</b>					
<b>Nebenwirkungen<sup>b</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	163	142 (87,1)	158	145 (91,8)	–
SUEs	163	99 (60,7)	158	106 (67,1)	0,91 [0,77; 1,07]; 0,258
Abbruch wegen UEs	163	23 (14,1)	158	34 (21,5)	0,66 [0,41; 1,06]; 0,085
Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ, SUEs)	163	9 (5,5)	158	4 (2,5)	2,18 [0,69; 6,94]; 0,226
periphere Ischämie (PT, SUEs)	163	5 (3,1)	158	3 (1,9)	1,62 [0,39; 6,65]; 0,539
Arrhythmien	keine verwertbaren Daten <sup>c</sup>				
a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [24])					
b. keine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Symptomatik der Grunderkrankung möglich, zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.1					
c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können aufgrund der eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext (siehe Abschnitt 2.3.2 und 2.4.2) für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### **Gesamtmortalität (Tag 28)**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ableitung des Zusatznutzens die von ihm gebildete Teilpopulation heranzieht und auf Basis dieser Auswertungen für den Endpunkt Gesamtmortalität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

## **Morbidität**

### ***Absetzen der künstlichen Beatmung***

Für den Endpunkt Absetzen der künstlichen Beatmung liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser die Ergebnisse für die von ihm gebildete Teilpopulation zur Bewertung heranzieht, auf Basis dieser Auswertungen jedoch ebenfalls zu dem Ergebnis kommt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

### ***Entlassung aus der Intensivstation***

#### *Operationalisierung*

Der Endpunkt Entlassung aus der Intensivstation ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Entlassung aus der Intensivstation bis Tag 28. Für den Fall, dass die Entlassung aus der Intensivstation mit dem Tag des Todes zusammenfiel, sollten die Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt zensiert werden.

#### *Ergebnisse*

Für den Endpunkt Entlassung aus der Intensivstation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser die Ergebnisse für die von ihm gebildete Teilpopulation zur Bewertung heranzieht, auf Basis dieser Auswertungen jedoch ebenfalls zu dem Ergebnis kommt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

### ***Absetzen der Nierenersatztherapie***

Für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser zieht die Ergebnisse für die von ihm gebildete Teilpopulation zur Bewertung heran und leitet auf Basis dieser Auswertungen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

In der Studie ATHOS-3 wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser für die Ableitung des Zusatznutzens die von ihm gebildete Teilpopulation heranzieht. Auf Basis dieser Auswertungen kommt der pU für den Endpunkt SUEs aber auch zu dem Ergebnis, dass ein höherer oder geringerer Schaden nicht belegt ist.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser zieht die Ergebnisse der von ihm gebildeten Teilpopulation zur Bewertung heran und leitet auf Basis dieser Auswertungen für den Endpunkt Abbruch wegen UEs einen Hinweis auf einen geringeren Schaden ab.

#### ***Spezifische UEs***

Als spezifische UEs zieht der pU UEs, für die sich in der von ihm zur Bewertung herangezogenen Teilpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, sowie die als UEs von besonderem Interesse bezeichneten Ereignisse zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Für die für die Nutzenbewertung eingeschlossenen spezifischen UEs liegt daher keine einheitliche Einschätzung des pU zum Zusatznutzen vor. Daher wird auf eine jeweilige Beschreibung verzichtet, inwieweit die Aussage zum Zusatznutzen von der Einschätzung des pU abweicht.

#### ***Embolie- und Thromboseereignisse (SUEs), periphere Ischämie (SUEs)***

Für die Endpunkte Embolie- und Thromboseereignisse (SUEs) und periphere Ischämie (SUEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Arrhythmien*

Für den Endpunkt Arrhythmien liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- APACHE II-Score (≤ 30 Punkte / > 30 Punkte)

Die genannten Subgruppenmerkmale waren alle prädefiniert. Der pU legt die entsprechenden Subgruppenanalysen für die von ihm zur Bewertung herangezogene Teilpopulation vollständig vor. Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation liegen dagegen nur für den Endpunkt Gesamtmortalität vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtmortalität ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

#### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [25].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie Mediane Zeit bis zum Ereignis (Tage) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Median: n. e. vs. 15,50 HR: 0,78 [0,57; 1,07] p = 0,123	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Absetzen der künstlichen Beatmung	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Entlassung aus der Intensivstation	Median: 16 vs. 17 HR: 0,99 [0,71; 1,39] p = 0,957	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Absetzen der Nierenersatztherapie	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Endpunkt nicht erhoben		
<b>Nebenwirkungen<sup>c</sup></b>		
SUEs	60,7 % vs. 67,1 % RR: 0,91 [0,77; 1,07] p = 0,258	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	14,1 % vs. 21,5 % RR: 0,66 [0,41; 1,06] p = 0,085	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Embolie- und Thromboseereignisse (SUE)	5,5 % vs. 2,5 % RR: 2,18 [0,69; 6,94] p = 0,226	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
periphere Ischämie (SUE)	3,1 % vs. 1,9 % RR: 1,62 [0,39; 6,65] p = 0,539	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Arrhythmien	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. keine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Symptomatik der Grunderkrankung möglich, zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.1</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Endpunkte aus der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.	

In der Studie ATHOS-3 zeigen sich weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärer Hypotonie bei einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Angiotensin-II-Acetat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock <sup>b</sup> , die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben	optimierte Standardtherapie <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. In die Studie ATHOS-3 wurden größtenteils Patientinnen und Patienten mit septischem Schock eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit einem anderen distributiven Schock übertragen werden können.  c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die von ihm zur Bewertung herangezogene Teilpopulation einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

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

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung des distributiven Schocks stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Angiotensin-II-Acetat indiziert für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben [7].

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Die rasche Stabilisierung des Blutdrucks bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem Schock stelle einen entscheidenden Vorteil dar, um die Überlebenschancen zu verbessern. Der pU beschreibt, dass hierbei ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf für Katecholamin-resistente Patientinnen und Patienten bestehe, die auch resistent gegen Vasopressin sind.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 17 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten, die im Datenjahr 2019 über einen der folgenden ICD-10-GM-Codes stationär behandelt wurden: R57.2, R57.8, R57.9, T78.0, T78.2, T80.5 und T88.6 Davon in Form einer Hauptdiagnose in Form einer Nebendiagnose	84 353  12 077 72 276
2	≥ 18 Jahre Davon in Form einer Hauptdiagnose in Form einer Nebendiagnose	80 323  9595 70 728
3	Mit Intensivaufenthalt Davon in Form einer Hauptdiagnose in Form einer Nebendiagnose	55 115  2515 52 600
4	Mit OPS-Code 8-932 Davon in Form einer Hauptdiagnose in Form einer Nebendiagnose	5840  55 5785
5	Anteil der Patientinnen und Patienten mit refraktärer Hypotonie (77,4 %)	4520
6	GKV-Anteil (88,2 %)	3987
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10-GM: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation; OPS: Operationen und Prozedurenschlüssel; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

### Schritt 1 bis 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit distributivem Schock, die einen Intensivaufenthalt mit einem Monitoring haben

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entnimmt der pU Daten basierend auf dem Diagnosis-related-Group(DRG)-Browser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus für das Datenjahr 2019 [26]. Hierbei schließt er die Patientinnen und Patienten ein, bei denen mindestens eine der nachfolgend genannten Diagnose-Codes in Form einer Haupt- oder Nebendiagnose aus dem stationären Bereich gemäß ICD-10-GM (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation) vorliegt:

- R57.2 (Septischer Schock)
- R57.8 (Sonstige Formen des Schocks)
- R57.9 (Schock, nicht näher bezeichnet)
- T78.0 (Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit)

- T78.2 (Anaphylaktischer Schock, nicht näher bezeichnet)
- T80.5 (Anaphylaktischer Schock durch Serum)
- T88.6 (Anaphylaktischer Schock als unerwünschte Nebenwirkung eines indikationsgerechten Arzneimittels oder einer indikationsgerechten Droge bei ordnungsgemäßer Verabreichung)

Insgesamt ergeben sich unter Berücksichtigung der Diagnose-Codes 84 353 Patientinnen und Patienten für das Datenjahr 2019.

Nachfolgend schränkt der pU die Patientinnen und Patienten sukzessiv auf weitere Merkmale ein. Demnach werden die Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt ihres stationären Aufenthaltes

- $\geq 18$  Jahre alt sind und
- einen Intensivaufenthalt haben und
- mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Code 8-932 (Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendrucks) codiert werden.

Laut pU besteht die Indikation zur Anlage einer invasiven Blutdruckmessung bei Patientinnen und Patienten, die kritisch krank sind, wie z. B. bei einer schweren Sepsis, bei septischem Schock und anderen Schockzuständen. Da die Therapie mit Angiotensin-II-Acetat laut pU bei diesen Patientinnen und Patienten angezeigt ist, wählt er den OPS-Code 8-932 als Einschlusskriterium.

Letztlich ergeben sich unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien 5840 erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer distributiven Schock-Diagnose und einem Intensivaufenthalt, bei denen zusätzlich der OPS-Code 8-932 vorliegt.

### **Schritt 5: Anteil der Patientinnen und Patienten mit refraktärer Hypotonie**

Laut Leitlinie werden bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock eine antimikrobielle Therapie, Volumensubstitution, Katecholamine und / oder andere verfügbare Vasopressoren eingesetzt [3]. Ein Teil spricht auf diese Maßnahmen an und erreicht den MAP-Zielwert. Um den Anteil der Patientinnen und Patienten abzubilden, die trotz optimierter Standardtherapie nicht den Ziel-MAP erreichen und refraktär sind, legt der pU Daten der Placebogruppe der Zulassungsstudie ATHOS-3 zugrunde. In der ATHOS-3-Studie wurden Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren mit Katecholamin-refraktärer Hypotension eingeschlossen, definiert als Katecholamin-Gesamtbedarf von mehr als 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  über mindestens 6 jedoch höchstens 48 Stunden, um den MAP auf einem Niveau von 55 bis 70 mmHg zu erhalten. Voraussetzung für den Einschluss war außerdem, dass die Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten 24 Stunden mindestens 25 ml/kg einer Kristalloid- oder Kolloidlösung erhalten hatten und der Flüssigkeitshaushalt der Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ausgeglichen war. Aus der Placebogruppe der Zulassungsstudie

ATHOS-3 entnimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die mindestens 2 Vasopressoren erhalten haben und seiner Aussage nach mit einer optimierten Standardtherapie behandelt wurden. Laut pU erreichten in der Placebogruppe demnach nur 22,6 % den Ziel-MAP, sodass im Umkehrschluss 77,4 % der Patientinnen und Patienten auf diese Maßnahmen nicht angesprochen haben und gemäß Operationalisierung des pU refraktär sind.

Der pU überträgt den Anteil von 77,4 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorherigen Schritt und ermittelt 4520 Patientinnen und Patienten, die trotz angemessener Maßnahmen hypotensiv bleiben.

### **Schritt 6: GKV-Anteil**

Laut pU ergibt sich ein GKV-Anteil von 88,2 % [27,28]. Übertragen auf die Anzahl in Schritt 5 ergeben sich 3987 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

#### ***Zu Schritt 1 bis 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit distributivem Schock, die einen Intensivaufenthalt mit einem Monitoring haben***

Der pU berücksichtigt nur diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen die Prozedur 8-932 (Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes) codiert wurde. Es ist nicht nachvollziehbar, warum diese Einschränkung der Zielpopulation vorgenommen wurde, da die Fachinformation [7] dies nicht vorsieht und es ergibt sich hierdurch eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Weiterhin lässt sich dem Anwendungsgebiet entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation vor der Anwendung von Angiotensin-II-Acetat eine angemessene Wiederherstellung des Volumens und Katecholamine oder andere verfügbare gefäßverengende Therapien erhalten haben sollen. Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine entsprechende medikamentöse Therapie erhalten haben, finden sich nicht in der Herleitung der Zielpopulation. Allerdings ist beispielsweise ein septischer Schock definiert als eine trotz adäquater Volumentherapie persistierende arterielle Hypotension mit der Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren, um einen MAP von 65 mmHg zu erreichen [3,29]. Somit kann grundsätzlich angenommen werden, dass alle Patientinnen und Patienten, die vom Krankenhaus eine Entlassungsdiagnose eines septischen Schocks erhalten, eine Therapie mit Vasopressoren erhalten haben. In wieweit sich diese Annahme mit der Realität der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit septischem oder einem anderen distributiven Schock deckt, kann aufgrund der fehlenden Angaben in Modul 3 A zur medikamentösen Therapie der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nicht beurteilt werden. Hierdurch entsteht Unsicherheit.

#### ***Zu Schritt 5 Anteil der Patientinnen und Patienten mit refraktärer Hypotonie***

Der pU weist selbst daraufhin, dass z. B. ein septischer Schock mit hoher Sterblichkeit verbunden ist. Der pU verwendet Daten aus der Placebogruppe der ATHOS-3-Studie und

bezieht den Anteil der refraktären Patientinnen und Patienten mit 77,4 %. Der Anteilswert ist mit Unsicherheit behaftet, da unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten unmittelbar nach der ersten Gabe von Vasopressoren verstorben sind und demnach nicht mehr in die Zielpopulation fallen.

### ***Gesamtbewertung***

Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund der Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einem codierten OPS-Code 8-932 unterschätzt. Ohne diese Einschränkung und bei Übertragung der übrigen Herleitungsschritte des pU ergibt sich eine Anzahl von 37 625 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ( $= 55\,115 * 77,4 \% * 88,2 \%$ ). Dabei handelt es sich um eine Obergrenze und möglicherweise um eine Überschätzung, da unklar ist, ob in der Versorgungspraxis tatsächlich alle Patientinnen und Patienten mit einem distributiven Schock eine Therapie mit Vasopressoren erhalten. Weiterhin ergibt sich Unsicherheit, da der Anteil der refraktären Patientinnen und Patienten auf Daten der Placebogruppe der Zulassungsstudie basiert und unklar bleibt, wie hoch der Anteil derjenigen ist, die unmittelbar nach der ersten Gabe von Vasopressoren verstorben sind.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz der Patientinnen und Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock in den nächsten Jahren weiter steigen wird.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

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

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

Der G-BA legt eine optimierte Standardtherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Außerdem weist der G-BA darauf hin, dass von der Standardtherapie insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst sind.

Der pU stellt keine Kosten für einzelne Wirkstoffe der optimierten Standardtherapie dar. Er geht zusammenfassend davon aus, dass diese patientenindividuell unterschiedlich sind.

Der Fachinformation [7] von Angiotensin-II-Acetat ist zu entnehmen, dass Behandlungsdauer und Dosierung vom Zustand der Patientin bzw. des Patienten sowie vom mittleren arteriellen Zieldruck abhängig sind und patientenindividuell variieren. Deshalb zieht der pU Daten der Zulassungsstudie ATHOS-3 heran.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Der pU geht auf Grundlage der Zulassungsstudie ATHOS-3 bei Angiotensin-II-Acetat von einer mittleren Behandlungsdauer von 48 Stunden aus.

### **3.2.2 Verbrauch**

Der pU geht auf Grundlage der Zulassungsstudie ATHOS-3 von einem mittleren Verbrauch von 4,32 mg (entsprechend 2 Durchstechflaschen à 2,5 mg) Angiotensin-II-Acetat pro Behandlung aus.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Angiotensin-II-Acetat wurde erstmalig am 01.08.2021 in der Lauer-Taxe gelistet. Die Angaben stimmen mit diesem Stand überein.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt für Angiotensin-II-Acetat keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Angiotensin-II-Acetat mit 3570,00 €. Unter Berücksichtigung der mittleren Behandlungsdauer und des mittleren Verbrauchs auf Grundlage der Zulassungsstudie ATHOS-3 ist diese Angabe plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass patientenindividuell auch höhere oder niedrigere Kosten entstehen können.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass grundsätzlich alle infrage kommende Patientinnen und Patienten mit Angiotensin-II-Acetat behandelt werden, solange keine Kontraindikationen vorliegen. Die Kontraindikationen stellt der pU korrekt gemäß der Fachinformation [7] dar.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Angiotensin-II-Acetat ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Angiotensin-II-Acetat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock <sup>b</sup> , die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben	optimierte Standardtherapie <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie ATHOS-3 wurden größtenteils Patientinnen und Patienten mit septischem Schock eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit einem anderen distributiven Schock übertragen werden können.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Angiotensin-II-Acetat	refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben	3987	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund der Einschränkung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einem codierten OPS-Code 8-932 unterschätzt. Ohne diese Einschränkung und bei Übertragung der übrigen Herleitungsschritte des pU ergibt sich eine Anzahl von 37 625 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Dabei handelt es sich um eine Obergrenze und möglicherweise um eine Überschätzung, da unklar ist, ob in der Versorgungspraxis tatsächlich alle Patientinnen und Patienten mit einem distributiven Schock eine Therapie mit Vasopressoren erhalten. Weiterhin ergibt sich Unsicherheit, da der Anteil der refraktären Patientinnen und Patienten auf Daten der Placebogruppe der Zulassungsstudie basiert und unklar bleibt, wie hoch der Anteil derjenigen ist, die unmittelbar nach der ersten Gabe von Vasopressoren verstorben sind.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Angiotensin-II <sup>b</sup>	refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben	3570,00	0	0	3570,00	Unter Berücksichtigung des mittleren Verbrauchs auf Grundlage der Zulassungsstudie ATHOS-3 ist diese Angabe plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass patientenindividuell höhere oder niedrigere Kosten entstehen können.
optimierte Standardtherapie <sup>c</sup>		patientenindividuell unterschiedlich				Der pU gibt an, dass die Jahrestherapiekosten der optimierten Standardtherapie patientenindividuell unterschiedlich sind.
<p>a. Angaben des pU  b. Hinzu kommen Kosten einer optimierten Standardtherapie.  c. Der G-BA weist darauf hin, dass von der Standardtherapie insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst sind.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

##### *Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des Weiteren medizinischen Personals*

*Angiotensin-II sollte von einem in der Schockbehandlung erfahrenen Arzt verordnet werden und ist für die Anwendung als akute Behandlung und im Krankenhaus vorgesehen.*

##### **Dosierung**

*Die empfohlene Anfangsdosis von Angiotensin-II beträgt 20 Nanogramm (ng)/kg pro Minute über eine kontinuierliche intravenöse Infusion.*

*Angiotensin-II muss vor der Anwendung in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Ein oder zwei Milliliter Angiotensin-II müssen in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden, um eine Endkonzentration von 5 000 ng/ml oder 10 000 ng/ml zu erreichen (Tabelle 1-13).*

Tabelle 1-13: Zubereitung der verdünnten Lösung

Flüssigkeit Eingeschränkt?	Volumen Durchstechflasche	Entnahmemenge (ml)	Größe Infusionsbeutel (ml)	Endkonzentration (ng/ml)
Nein	2.5 mg/ml	1	500	5.000
Ja	2.5 mg/ml	1	250	10.000
	5 mg/2 ml*	2	500	10.000

\* Die Packungsgröße wird in Deutschland nicht eingeführt.

*Bei der Einleitung von Angiotensin-II ist es wichtig, die Reaktion des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.*

*Nach Einrichtung der Infusion kann die Dosis nach Bedarf in bis zu 5-minütigen Intervallen in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und vom mittleren arteriellen Zieldruck titriert werden. Ungefähr einer von vier Patienten erlitt in klinischen Studien unter einer Anfangsdosis Angiotensin II 20 ng/kg pro Minute eine vorübergehende Hypertonie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), sodass die Dosisabwärtstitriert werden musste. Für schwerkranke Patienten beträgt der übliche mittlere arterielle Zieldruck 65-75 mmHg. Während der ersten 3 Stunden der Behandlung sind 80 ng/kg pro Minute nicht zu überschreiten. Die Erhaltungsdosis sollte 40 ng/kg pro Minute nicht überschreiten. Es können niedrige Dosen von bis zu 1,25 ng/kg pro Minute angewendet werden.*

*Es ist wichtig, Angiotensin-II in der niedrigsten kompatiblen Dosis zu geben, um einen angemessenen arteriellen Blutdruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu*

erzielen oder aufrecht zu erhalten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die mittlere Behandlungsdauer betrug in klinischen Studien 48 Stunden (Bereich: 3,5 bis 168 Stunden).

Um das Risiko von Nebenwirkungen aufgrund einer verlängerten Gefäßverengung zu minimieren, sollte die Behandlung mit Angiotensin-II abgesetzt werden, nachdem sich der zugrunde liegende Schock hinreichend gebessert hat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Es sollte nach Bedarf in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute gesteuert durch Blutdruckwerte abwärts titriert werden, um eine Hypotonie aufgrund eines abrupten Absetzens zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

Für Patienten > 75 Jahre liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Angiotensin-II vor. Für Patienten über 75 Jahre ist keine bestimmte Dosisanpassung erforderlich. Wie bei anderen Altersgruppen ist es wichtig, die Reaktion des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

#### *Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder einer eingeschränkten Leberfunktion ist keine bestimmte Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Wie bei anderen Patientenpopulationen ist es wichtig, das Ansprechen des Blutdrucks engmaschig zu überwachen und die Dosis entsprechend anzupassen.

#### *Pädiatrische Population*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Angiotensin-II bei Kindern unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die klinische Erfahrung mit Angiotensin-II beschränkt sich auf septischen Schock oder andere distributive Schockformen. Die Anwendung von Angiotensin-II wird für andere Schockformen (z.B.: kardiogener Schock usw.) nicht empfohlen, da Patienten mit nicht-distributiven Schocks von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### *Thromboembolische Ereignisse*

Im Rahmen der Anwendung von Angiotensin II in klinischen Studien wurden thromboembolische Ereignisse berichtet. Die größte Differenz im Vergleich mit Placebo bestand im Hinblick auf venöse Thromboembolien (6,1 % vs. 0 %) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien

*angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit Angiotensin-II kontraindiziert. Eine nicht-pharmakologische Prophylaxe kann in Erwägung gezogen werden, wenn eine pharmakologische Prophylaxe kontraindiziert ist.*

#### *Periphere Ischämie*

*Unter der Anwendung von Angiotensin II wurde periphere Ischämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es ist wichtig, Angiotensin-II in der niedrigsten verträglichen Dosis zu geben, um einen angemessenen mittleren arteriellen Blutdruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten.*

#### *Absetzen der Therapie*

*Angiotensin-II sollte schrittweise reduziert werden, da die Patienten bei einem abrupten oder vorzeitigen Absetzen eine Hypotonie oder eine Verschlimmerung der zugrunde liegenden Schockdiagnose erleiden könnten.*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M et al. S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge [online]. 2018 [Zugriff: 01.09.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/079-0011\\_S3\\_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge\\_2020-03\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-0011_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf).
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017; 43(3): 304-377. <https://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
5. George Washington University. Intravenous AII for the Treatment of Severe Hypotension in High Output Shock: A Pilot Study [online]. 2014 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393782>.
6. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. Crit Care 2014; 18(5): 534. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0534-9>.
7. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Giapreza 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 01.09.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/giapreza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_de.pdf).
8. La Jolla Pharmaceutical Company. A Phase 3, Placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study of LJPC-501 in patients with catecholamine-resistant hypotension (CRH); study LJ501-CRH01; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.
9. La Jolla Pharmaceutical Company. A Phase 3, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Multi-Center Study of LJPC-501 in Patients with Catecholamine-Resistant Hypotension (CRH) [online]. [Zugriff: 20.08.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-002448-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002448-15).
10. La Jolla Pharmaceutical Company. A Phase 3 Study of LJPC-501 in Patients With Catecholamine-Resistant Hypotension [online]. 2018 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338843>.

11. Khanna A, English SW, Wang XS et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 419-430. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1704154>.
12. Chawla LS, Russell JA, Bagshaw SM et al. Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock 3 (ATHOS-3): protocol for a phase III, double-blind, randomised controlled trial. *Crit Care Resusc* 2017; 19(1): 43-49.
13. Abril MK, Khanna AK, Kroll S et al. Regional differences in the treatment of refractory vasodilatory shock using Angiotensin II in High Output Shock (ATHOS-3) data. *J Crit Care* 2019; 50: 188-194. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.12.007>.
14. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit Care Med* 2018; 46(6): 949-957. <https://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000003092>
15. Klijian A, Khanna AK, Reddy VS et al. Treatment With Angiotensin II Is Associated With Rapid Blood Pressure Response and Vasopressor Sparing in Patients With Vasoplegia After Cardiac Surgery: A Post-Hoc Analysis of Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (ATHOS-3) Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; 35(1): 51-58. <https://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2020.08.001>.
16. Ham KR, Boldt DW, McCurdy MT et al. Sensitivity to angiotensin II dose in patients with vasodilatory shock: a prespecified analysis of the ATHOS-3 trial. *Ann Intensive Care* 2019; 9(1): 63. <https://dx.doi.org/10.1186/s13613-019-0536-5>.
17. Bellomo R, Forni LG, Busse LW et al. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(9): 1253-1261. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201911-2172OC>.
18. Bellomo R, Wunderink RG, Szerlip H et al. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Crit Care* 2020; 24(1): 43. <https://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-2733-x>.
19. Senatore F, McDowell TY. Clinical Review Angiotensin II [online]. 2015 [Zugriff: 01.09.2021]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/209360Orig1s000MedR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209360Orig1s000MedR.pdf).
20. European Medicines Agency. Giapreza; Assessment report [online]. 2019 [Zugriff: 01.09.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report_en.pdf).
21. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-1377. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307>.
22. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure [online]. 2021 [Zugriff: 13.09.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/>.

23. Shi R, Hamzaoui O, De Vita N et al. Vasopressors in septic shock: which, when, and how much? *Ann Transl Med* 2020; 8(12): 794. <https://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.04.24>.
24. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
26. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020 [online]. 2020. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>.
27. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) [online]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2020. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
29. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801-810. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.

**Anhang A Suchstrategien****Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

<b>Suchstrategie</b>
AREA[ConditionSearch] ( hypotension OR shock ) AND AREA[InterventionSearch] ( angiotensin OR LIPC-501 )

**2. *EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
(angiotensin* OR LJPC-501 OR (LIPC 501) OR LJPC501) AND (shock OR hypotension)

**3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
angiotensin AND hypotension OR LJPC-501 AND hypotension OR LJPC501 AND hypotension OR LJPC 501 AND hypotension OR angiotensin AND shock OR LJPC-501 AND shock OR LJPC501 AND shock OR LIPC 501 AND shock

## **Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtrate SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie N = 163	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 158
<b>SOC<sup>b</sup> PT<sup>b</sup></b>		
<b>ATHOS-3</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	142 (87,1)	145 (91,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	49 (30,1)	30 (19,0)
Septischer Schock	18 (11,0)	10 (6,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (17,2)	25 (15,8)
Anämie	12 (7,4)	10 (6,3)
Thrombozytopenie	16 (9,8)	11 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	53 (32,5)	43 (27,2)
Hypokaliämie	13 (8,0)	10 (6,3)
Hypophosphatämie	6 (3,7)	11 (7,0)
Psychiatrische Erkrankungen	21 (12,9)	11 (7,0)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (8,6)	19 (12,0)
Herzerkrankungen	57 (35,0)	66 (41,8)
Vorhofflimmern	22 (13,5)	21 (13,3)
Bradykardie	7 (4,3)	11 (7,0)
Gefäßerkrankungen	43 (26,4)	31 (19,6)
Hypotonie	17 (10,4)	10 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	39 (23,9)	41 (25,9)
Respiratorische Insuffizienz	9 (5,5)	12 (7,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	38 (23,3)	32 (20,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (4,9)	10 (6,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	22 (13,5)	11 (7,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (9,8)	18 (11,4)
Akute Nierenschädigung	8 (4,9)	10 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	45 (27,6)	39 (24,7)
Versagen mehrerer Organe	25 (15,3)	24 (15,2)
Untersuchungen	30 (18,4)	30 (19,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (6,7)	9 (5,7)

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie N = 163	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 158
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie N = 163	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 158
<b>ATHOS-3</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	99 (60,7)	106 (67,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (18,4)	21 (13,3)
Septischer Schock	18 (11,0)	10 (6,3)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (4,3)	9 (5,7)
Herzkrankungen	27 (16,6)	32 (20,3)
Herzstillstand	7 (4,3)	9 (5,7)
Gefäßerkrankungen	17 (10,4)	15 (9,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17 (10,4)	25 (15,8)
Respiratorische Insuffizienz	8 (4,9)	11 (7,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,8)	8 (5,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (16,6)	25 (15,8)
Versagen mehrerer Organe	25 (15,3)	23 (14,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie N = 163	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 158
<b>ATHOS-3</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	23 (14,1)	34 (21,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (6,7)	5 (3,2)
Nekrotisierende Fasziiitis	1 (0,6)	0
Peritonitis	0	1 (0,6)
Pneumonie	1 (0,6)	0
Sepsis	1 (0,6)	0
Septischer Schock	8 (4,9)	4 (2,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschlich Zysten und Polypen)	1 (0,6)	0
Leberkrebs	1 (0,6)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (0,6)
Hyperkaliämie	0	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	0	1 (0,6)
Hirnödem	0	1 (0,6)
Herzerkrankungen	3 (1,8)	13 (8,2)
Bradykardie	0	1 (0,6)
Herzstillstand	0	5 (3,2)
Herz- und Atemstillstand	0	1 (0,6)
Kardiogener Schock	2 (1,2)	4 (2,5)
Kardiopulmonales Versagen	1 (0,6)	0
Myokardinfarkt	0	1 (0,6)
Tachykardie supraventrikulär	0	1 (0,6)
Gefäßerkrankungen	2 (1,2)	3 (1,9)
Kreislaufkollaps	0	1 (0,6)
Distributionsschock	1 (0,6)	0
Hypotonie	0	1 (0,6)
Periphere Ischämie	1 (0,6)	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (0,6)
Respiratorische Insuffizienz	0	1 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	2 (1,3)
Intestinale Ischämie	0	1 (0,6)
Pankreatitis	0	1 (0,6)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie N = 163	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 158
Leber- und Gallenerkrankungen	0	2 (1,3)
Akutes Leberversagen	0	1 (0,6)
Leberversagen	0	1 (0,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,6)	0
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,6)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (3,7)	6 (3,8)
Versagen mehrerer Organe	6 (3,7)	6 (3,8)
a. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

### Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

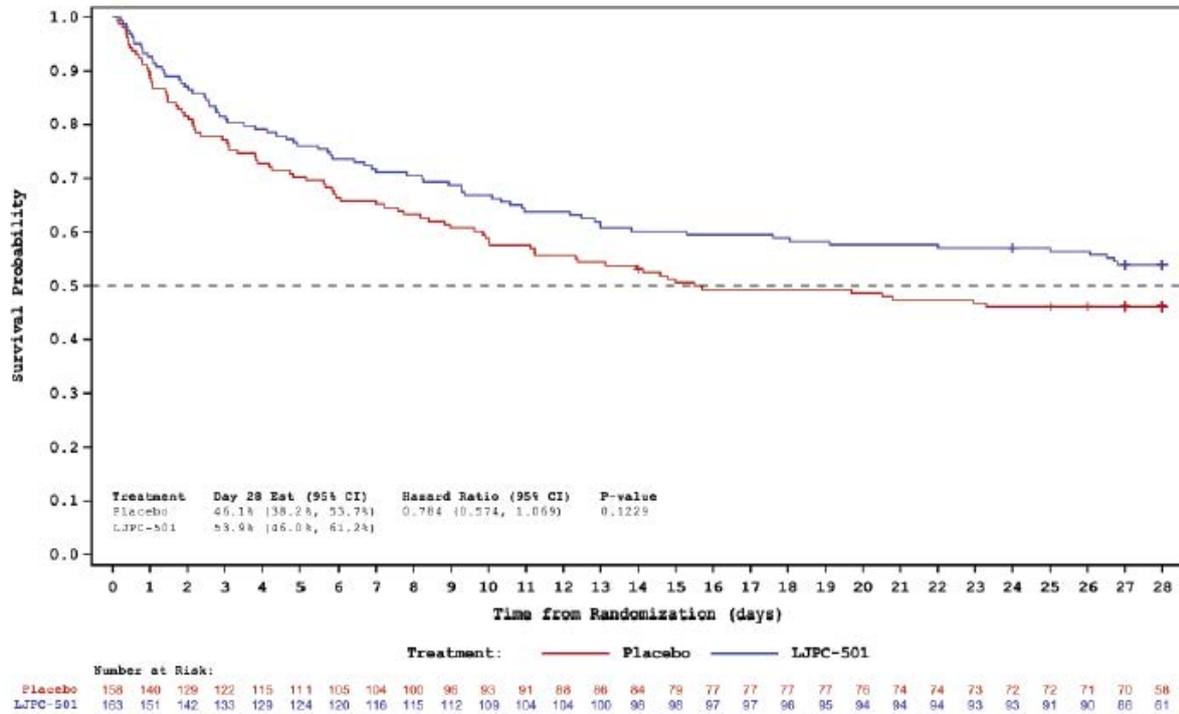


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtmortalität

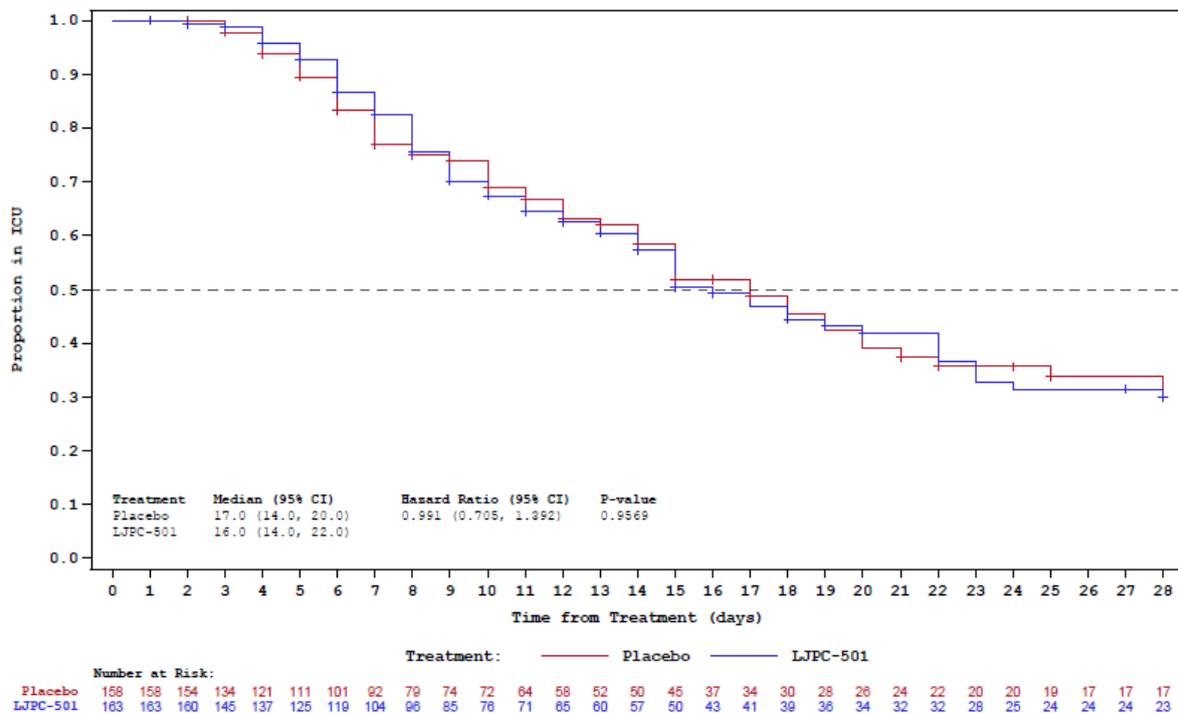


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Entlassung aus der Intensivstation

## **Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **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 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Osterziel, Karl Josef	nein	nein	ja	ja	nein	ja	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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