



IQWiG-Berichte – Nr. 1254

**Angiotensin-II-Acetat
(refraktäre Hypotonie bei
distributivem Schock) –**

Addendum zum Auftrag A21-95

Addendum

Auftrag: A21-147
Version: 1.0
Stand: 10.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Angiotensin-II-Acetat (refraktäre Hypotonie bei distributivem Schock) – Addendum zum Auftrag A21-95

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.11.2021

Interne Auftragsnummer

A21-147

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Erika Baumbach
- Moritz Felsch
- Florina Kerekes
- Katrin Nink
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Angiotensin II, Hypotonie, Nutzenbewertung, NCT02338843

Keywords

Angiotensin II, Hypotension, Benefit Assessment, NCT02338843

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Studiencharakteristika	2
2.2 Ergebnisse	5
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	5
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	7
2.2.3 Ergebnisse.....	8
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	11
2.3 Zusammenfassung	12
3 Literatur	13
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation)	14
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität (Teilpopulation)	19
Anhang C Ergebnisse für die Endpunkte MAP-Ansprechrte und Absetzen der Nierenersatztherapie (Gesamtpopulation und Teilpopulation) – ergänzende Darstellung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie	3
Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation)	6
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation).....	8
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation).....	9
Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation)	10
Tabelle 6: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation).....	15
Tabelle 7: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation).....	16
Tabelle 8: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation)	17
Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidität, dichotom, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	20
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie.....	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität (Teilpopulation)..... 19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAP	Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Druck)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mITT	modifizierte Intention-to-treat-Population
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA-Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
UE	unerwünschtes Ereignis
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.11.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-95 (Angiotensin-II-Acetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ATHOS-3 eingeschlossen. Die Nutzenbewertung erfolgte auf Basis der Gesamtpopulation der Studie. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat im Dossier [2] allerdings eine Teilpopulation der Studie herangezogen, die Patientinnen und Patienten umfasst, die zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung und Darstellung der Ergebnisse der Teilpopulation der Studie ATHOS-3 anhand der Angaben im Dossier sowie unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren [3] durch den pU vorgelegten Auswertungen beauftragt. Außerdem hat der G-BA das IQWiG mit der Darstellung der Ergebnisse der Endpunkte Ansprechrate des mittleren arteriellen Drucks (MAP) zu Stunde 3 und Absetzen der Nierenersatztherapie sowohl für die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 als auch für die Teilpopulation beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In den folgenden Abschnitten wird auftragsgemäß die Teilpopulation der Studie ATHOS-3 bewertet. Diese Teilpopulation umfasst alle Patientinnen und Patienten mit einer refraktären Hypotonie mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit der Studienmedikation mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden. Es handelt sich um eine Teilpopulation innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie ATHOS-3 findet sich in der Dossierbewertung A21-95. In den folgenden Abschnitten sind die Studienergebnisse für die Teilpopulation (Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden) dargestellt. Die Teilpopulation umfasst 229 Patientinnen und Patienten (71,3 %) der Studienpopulation der Studie ATHOS-3. Es handelt sich dabei um alle Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation, die mit der Studienmedikation behandelt wurden (modifizierte Intention-to-treat-Population, mITT). Alle folgenden Angaben beziehen sich auf die mITT-Population.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation der Studie ATHOS-3.

Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Angiotensin-II- Acetat + optimierte Standardtherapie N ^a = 114	Placebo + optimierte Standardtherapie N ^a = 115
ATHOS-3		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (15)	63 (15)
Geschlecht [w / m], %	43 / 57	34 / 66
Region, n (%)		
USA / Kanada	97 (85)	98 (85)
Europa	5 (4)	2 (2)
Australien / Neuseeland	12 (11)	15 (13)
MAP [mmHg], MW (SD)		
zur Screeningvisite	65,5 (3,4)	64,9 (4,0)
zu Behandlungsbeginn	66,2 (5,3)	64,7 (6,1)
ScvO ₂ [%], MW (SD) ^b	77,2 (9,5)	77,0 (9,3)
CVP [mmHg], MW (SD) ^c	13,3 (4,6)	12,9 (4,8)
Herzindex [l/min/m ²], MW (SD) ^d	3,3 (0,9)	3,3 (0,9)
APACHE II-Score zu Behandlungsbeginn [Punkte], MW (SD)	27,2 (8,1)	29,8 (7,9)
SOFA-Score zur Screeningvisite [Punkte], MW (SD)	11,8 (2,8)	13,3 (3,2)
MELD-Score zu Behandlungsbeginn [Punkte], MW (SD)	20,9 (7,5)	23,3 (7,0)
ARDS nach Röntgenbefund, n (%)	25 (22)	43 (37)
Ursache des distributiven Schocks, n (%)		
Sepsis	97 (85)	100 (87)
Verdacht auf Sepsis	7 (6)	4 (4)
Vasoplegie	6 (5)	5 (4)
Pankreatitis	4 (4)	4 (4)
Andere	0 (0)	2 (2)
Zahl der Vasopressoren zu Behandlungsbeginn, n (%)		
2	81 (71 ^e)	83 (72 ^e)
3	26 (23 ^e)	28 (24 ^e)
4	7 (6 ^e)	4 (4 ^e)
Vasopressingebrauch ^f , n (%)	107 (94)	105 (91)
NED zu Behandlungsbeginn [µg/kg/min], MW (SD)	0,47 (0,33)	0,50 (0,46)
Therapieabbruch bis Stunde 48 ^{g,h} , n (%)	47 (41)	48 (42)
Studienabbruch bis Tag 7 bzw. 3 Tage nach Abschluss der Behandlung ⁱ , n (%)	36 (32 ^e)	49 (43 ^e)
Studienabbruch bis Tag 28 ^j , n (%)	55 (48 ^e)	71 (62 ^e)

Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Angiotensin-II- Acetat + optimierte Standardtherapie N ^a = 114	Placebo + optimierte Standardtherapie N ^a = 115
<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. Angaben liegen nur für 81 vs. 77 Patientinnen und Patienten im Angiotensin-II- bzw. Placeboarm vor.</p> <p>c. Angaben liegen nur für 86 vs. 84 Patientinnen und Patienten im Angiotensin-II- bzw. Placeboarm vor.</p> <p>d. Angaben liegen nur für 53 vs. 58 Patientinnen und Patienten im Angiotensin-II- bzw. Placeboarm vor.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. während der letzten 6 Stunden vor der Randomisierung</p> <p>g. Es liegen keine Angaben zur Anzahl an Patientinnen und Patienten vor, die die Therapie später als nach 48 Stunden abbrachen.</p> <p>h. Hauptgründe für den Therapieabbruch waren das Versterben der Patientinnen und Patienten (18 vs. 28 Patientinnen und Patienten) sowie die Verbesserung des MAP (23 vs. 10 Patientinnen und Patienten).</p> <p>i. Hauptgrund für den Studienabbruch war das Versterben der Patientin bzw. des Patienten (Angiotensin-II-Acetat: 34 Patientinnen und Patienten; Placeboarm: 46 Patientinnen und Patienten).</p> <p>j. Patientinnen und Patienten, die die Nachbeobachtung zu Tag 28 nicht abgeschlossen haben; Mit 1 Ausnahme im Placeboarm sind davon alle Patientinnen und Patienten verstorben.</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; ScvO₂: 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.

Bei einem 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 Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score von etwa 12 und einen Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II-Score von ca. 29. Entsprechend der Definition der Teilpopulation wurden alle Patientinnen und Patienten zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt. Vasopressin wurde bei über 90 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Wie in der Dossierbewertung A21-95 beschrieben, wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Eingeschränkte Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3

Eine ausführliche Beschreibung zur Übertragbarkeit und vorliegenden Einschränkungen der Studie ATHOS-3 findet sich in der Dossierbewertung A21-95. 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. In der Teilpopulation ist der Anteil europäischer Patientinnen und Patienten mit 3 % niedriger als in der Gesamtpopulation. Wie in der Dossierbewertung A21-95 beschrieben, unterscheiden sich die europäischen Patientinnen und Patienten hinsichtlich ihrer Prognose und der eingesetzten Therapie deutlich von den restlichen Patientinnen und Patienten. Außerdem sind auch innerhalb Europas unterschiedliche Therapien zugelassen und die Standards in der Intensivbehandlung können sich unterscheiden. Die Ergebnisse der Studie ATHOS-3 sind daher nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 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 unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ, SUEs)
 - Periphere Ischämie (PT, SUEs)
 - Arrhythmien
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 2 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 2: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation)

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, SUE)	Arrhythmien	Weitere spezifische UEs
ATHOS-3	ja	nein ^a	ja	nein ^a	nein ^b	ja ^c	ja ^c	ja ^c	ja ^c	nein ^a	nein ^d
<p>a. keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe folgenden Fließtext b. Endpunkt nicht erhoben c. keine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Symptomatik der Grunderkrankung möglich, zur Erläuterung siehe folgenden Fließtext 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: Wie in der Dossierbewertung A21-95 beschrieben ist der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Für diesen Endpunkt liegen somit keine verwertbaren Daten vor.
- Absetzen der Nierenersatztherapie: Wie in der Dossierbewertung A21-95 beschrieben, ist der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Zudem handelt es sich um eine Auswertung, in der 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 grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten unter dem Risiko während des Studienzeitraums ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Insgesamt liegen für diesen Endpunkt damit keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse des Endpunkts werden auftragsgemäß für die Teilpopulation sowie für die Gesamtpopulation ergänzend in Anhang C dargestellt.

Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

- SUEs, Abbruch wegen UEs und spezifische UEs: Wie in der Dossierbewertung A21-95 beschrieben, werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als Mischung aus Symptomatik und Nebenwirkungen interpretiert, 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. Für die Bewertung werden daher die Ergebnisse ohne das Herausrechnen von Ereignissen der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) toxisch-septische Schockzustände herangezogen, da auch durch ein Herausrechnen der Ereignisse der SMQ aus oben genannten Gründen keine isolierte Betrachtung der UEs möglich wäre.

- Arrhythmien: Wie in der Dossierbewertung A21-95 beschrieben, legt der pU statt einer prädefinierten Auswertung über die SMQ Herzrhythmusstörungen und die SMQ Torsade de pointes/QT-Verlängerung Auswertungen zu sogenannten kardialen UEs von besonderem Interesse vor. Die Ergebnisse der prädefinierten Auswertung legt der pU nicht vor. Für den Endpunkt Arrhythmien liegen daher keine verwertbaren Daten vor.

Primärer Endpunkt MAP-Ansprechrage nicht eingeschlossen

Der pU legt im Dossier für den Endpunkt MAP-Ansprechrage folgende Auswertung vor:

- MAP-Ansprechrage: Analysen der Anteile von Patientinnen und Patienten, die einen MAP ≥ 75 mmHg oder eine Verbesserung des MAP um ≥ 10 mmHg zu Stunde 3 erreichen; für den Fall, dass die Dosis der Vasopressortherapie innerhalb dieser Zeitspanne erhöht werden musste, wurde dies als Therapieversagen gewertet

Wie in der Dossierbewertung A21-95 beschrieben, wird der Endpunkt MAP-Ansprechrage 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. Die Ergebnisse des Endpunkts MAP-Ansprechrage werden auftragsgemäß für die Teilpopulation sowie für die Gesamtpopulation ergänzend in Anhang C dargestellt.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation)

Studie	Studienebene	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	N	N	– ^a	N	– ^a	– ^b	N	N	N	N	– ^a	–
a. keine verwertbaren Daten vorhanden, zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1 b. Endpunkt nicht erhoben H: hoch; 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 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 Dossierbewertung A21-95 sowie Abschnitt 2.1) wird die Aussagesicherheit der Studie ATHOS-3 als eingeschränkt angesehen. Zudem tragen die Limitationen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie in der Dossierbewertung A21-95 beschrieben, zur eingeschränkten Aussagesicherheit bei.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 4 und Tabelle 5 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 zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden (Teilpopulation), 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 A dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtmortalität sind in Anhang B

dargestellt. Für den Endpunkt Entlassung aus der Intensivstation legt der pU keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ATHOS-3					
Mortalität					
Gesamt mortalität (Tag 28)	114	n. e. [12,8; n. b.] 55 (48,3)	115	11,2 [6,0; 20,5] 70 (60,9)	0,70 [0,49; 0,99]; 0,044
Morbidität					
Absetzen der künstlichen Beatmung			keine verwertbaren Daten ^b		
Entlassung aus der Intensivstation	114	15 [12; 22] 47 (41,2)	115	17 [14; 20] 42 (36,5)	0,99 [0,65; 1,50]; 0,962
Absetzen der Nierenersatztherapie			keine verwertbaren Daten ^b		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben				
a. Cox-Proportional-Hazard-Modell und Log-Rank-Test					
b. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1					
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 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation)

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 ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ATHOS-3					
Nebenwirkungen^b					
UEs (ergänzend dargestellt)	114	101 (88,6)	115	110 (95,7)	–
SUEs	114	71 (62,3)	115	84 (73,0)	0,85 [0,71; 1,02]; 0,086
Abbruch wegen UEs	114	18 (15,8)	115	32 (27,8)	0,57 [0,34; 0,95]; 0,029
Embolie- und Thromboseereignisse (SMQ, SUEs)	114	5 (4,4)	115	3 (2,6)	1,68 [0,41; 6,87]; 0,532
periphere Ischämie (PT, SUEs)	114	4 (3,5)	115	3 (2,6)	1,35 [0,31; 5,88]; 0,769
Arrhythmien			keine verwertbaren Daten ^c		
a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [4])					
b. keine Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Intervention und Symptomatik der Grunderkrankung möglich, zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.2.1					
c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1					
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					

Mortalität

Gesamtmortalität (Tag 28)

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie.

Morbidität

Absetzen der künstlichen Beatmung

Für den Endpunkt Absetzen der künstlichen Beatmung liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1).

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.

Absetzen der Nierenersatztherapie

Für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ATHOS-3 wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie.

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.

Arrhythmien

Für den Endpunkt Arrhythmien liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1).

2.2.4 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 Teilpopulation in Modul 4 A für die Endpunkte vor, für die sich eine statistisch signifikante Interaktion zeigt. Die Subgruppenergebnisse für die restlichen Endpunkte legt der pU in Anhang 4G seines Dossiers vor, allerdings ohne den Interaktions-p-Wert anzugeben.

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 ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.3 Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus der Studie ATHOS-3 für die Teilpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden

- einen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie für den Endpunkt Gesamtmortalität sowie
- einen statistisch signifikanten Effekt zum Vorteil von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zu Placebo + optimierte Standardtherapie für den Endpunkt Abbruch wegen UEs.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Angiotensin-II-Acetat (refraktäre Hypotonie bei distributivem Schock) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 26.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-95_angiotensin-ii-acetat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. PAION Deutschland GmbH. Angiotensin-II-Acetat (GIAPREZA) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 26.11.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/718/#dossier>.
3. PAION Deutschland GmbH. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. A21-95: Angiotensin-II-Acetat (refraktäre Hypotonie bei distributivem Schock) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/718/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. 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).

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Teilpopulation)

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Begriffe (PT) 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 6: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie N = 114	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 115
ATHOS-3		
Gesamtrate UEs	101 (88,6)	110 (95,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	33 (28,9)	25 (21,7)
Septischer Schock	14 (12,3)	10 (8,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	23 (20,2)	20 (17,4)
Anämie	10 (8,8)	9 (7,8)
Thrombozytopenie	13 (11,4)	8 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35 (30,7)	30 (26,1)
Psychiatrische Erkrankungen	14 (12,3)	8 (7,0)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (9,6)	15 (13,0)
Herzerkrankungen	37 (32,5)	56 (48,7)
Vorhofflimmern	12 (10,5)	14 (12,2)
Bradykardie	4 (3,5)	10 (8,7)
Gefäßerkrankungen	35 (30,7)	25 (21,7)
Hypotonie	13 (11,4)	8 (7,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (22,8)	26 (22,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (21,9)	23 (20,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	18 (15,8)	9 (7,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (10,5)	10 (8,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (28,1)	32 (27,8)
Versagen mehrerer Organe	17 (14,9)	21 (18,3)
Untersuchungen	22 (19,3)	21 (18,3)
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 A 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 7: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie N = 114	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 115
SOC^b PT^b		
ATHOS-3		
Gesamtrate SUEs	71 (62,3)	84 (73,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (19,3)	18 (15,7)
Septischer Schock	14 (12,3)	10 (8,7)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (5,3)	8 (7,0)
Herzkrankungen	19 (16,7)	29 (25,2)
Herzstillstand	5 (4,4)	9 (7,8)
Gefäßerkrankungen	15 (13,2)	15 (13,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (12,3)	13 (11,3)
Respiratorische Insuffizienz	6 (5,3)	6 (5,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,8)	6 (5,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (16,7)	22 (19,1)
Versagen mehrerer Organe	17 (14,9)	20 (17,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A 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 8: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie N = 114	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 115
	ATHOS-3	
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	18 (15,8)	32 (27,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (7,9)	5 (4,3)
Peritonitis	0 (0)	1 (0,9)
Pneumonie	1 (0)	0 (0)
Sepsis	1 (0,9)	0 (0)
Septischer Schock	7 (6,1)	4 (3,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,9)	0 (0)
Leberkrebs	1 (0,9)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (0,9)
Hyperkaliämie	0 (0)	1 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (0,9)
Hirnödem	0 (0)	1 (0,9)
Herzerkrankungen	2 (1,8)	13 (11,3)
Bradykardie	0 (0)	1 (0,9)
Herzstillstand	0 (0)	5 (4,3)
Herz- und Atemstillstand	0 (0)	1 (0,9)
Kardiogener Schock	1 (0,9)	4 (3,5)
Kardiopulmonales Versagen	1 (0,9)	0 (0)
Myokardinfarkt	0 (0)	1 (0,9)
Tachykardie supraventrikulär	0 (0)	1 (0,9)
Gefäßerkrankungen	2 (1,8)	3 (2,6)
Kreislaufkollaps	0 (0)	1 (0,9)
Distributionsschock	1 (0,9)	0 (0)
Hypotonie	0 (0)	1 (0,9)
Periphere Ischämie	1 (0,9)	1 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	2 (1,7)
Intestinale Ischämie	0 (0)	1 (0,9)
Pankreatitis	0 (0)	1 (0,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (0,9)
Akutes Leberversagen	0 (0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (0,9)	0 (0)
Stevens-Johnson-Syndrom	1 (0,9)	0 (0)

Tabelle 8: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie (Teilpopulation) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie N = 114	Placebo + optimierte Standardtherapie N = 115
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (3,5)	6 (5,2)
Versagen mehrerer Organe	4 (3,5)	6 (5,2)
a. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A 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 B Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität (Teilpopulation)

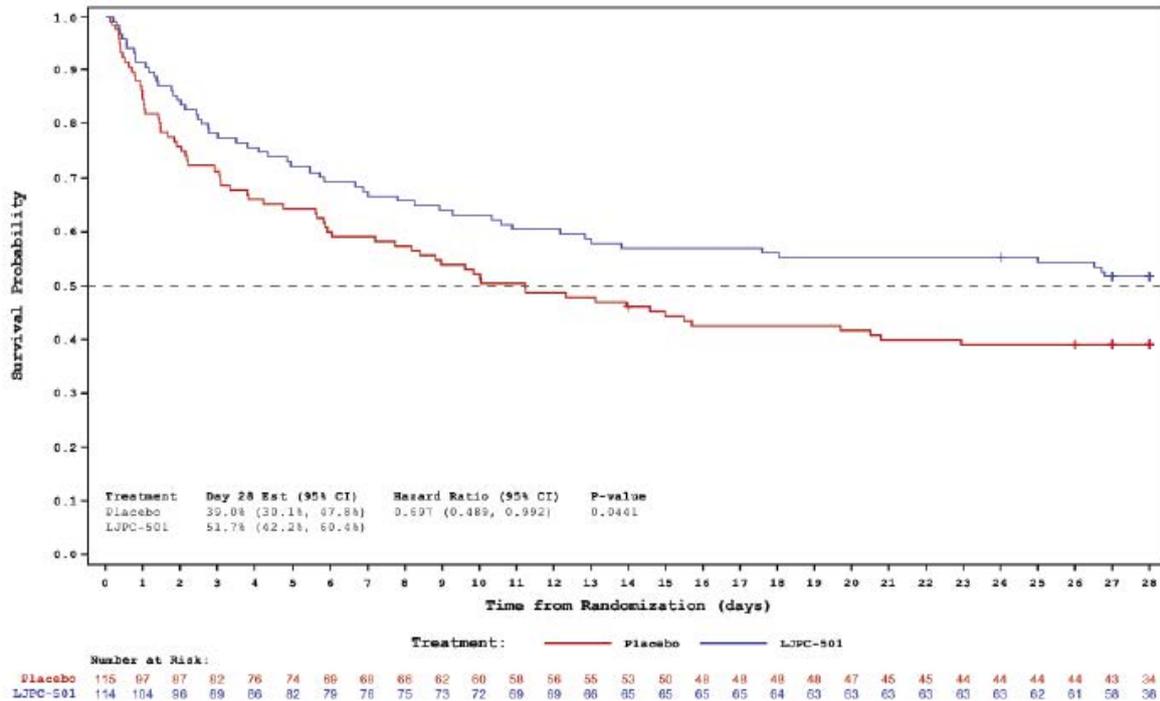


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtmortalität (Teilpopulation)

Anhang C Ergebnisse für die Endpunkte MAP-Ansprechrates und Absetzen der Nierenersatztherapie (Gesamtpopulation und Teilpopulation) – ergänzende Darstellung

Tabelle 9: Ergebnisse (Morbidity, dichotom, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Population	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ATHOS-3					
Morbidity					
MAP-Ansprechrates 3 Stunden nach Behandlungsbeginn ^b					
Gesamtpopulation	163	114 (69,9)	158	37 (23,4)	2,99 [2,21; 4,03]; < 0,001
Teilpopulation ^c	114	76 (66,7)	115	26 (22,6)	2,95 [2,05; 4,24]; < 0,001
a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [4])					
b. Die Ansprechrate war definiert als Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, deren MAP zum Zeitpunkt 3 Stunden nach Behandlungsbeginn ≥ 75 mmHg betrug oder um ≥ 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) angestiegen war.					
c. Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden					
KI: Konfidenzintervall; MAP: Mittlerer arterieller Druck; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Population	Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie		Placebo + optimierte Standardtherapie		Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie vs. Placebo + optimierte Standardtherapie
	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 (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
ATHOS-3					
Morbidity					
Absetzen der Nierenersatztherapie ^b					
Gesamtpopulation	45	n. e. [5; n. b.] 17 (37,8)	60	n. e. 9 (15)	2,37 [1,06; 5,32]; 0,031
Teilpopulation ^c	32	7 [5; n. b.] 12 (37,5)	52	n. e. 6 (11,5)	3,18 [1,19; 8,49]; 0,004
a. Cox-Proportional-Hazard-Modell und Log-Rank-Test					
b. Für diesen Endpunkt liegen keine Auswertungen für die ITT-Population vor. Auf Anraten der FDA wurde die Subgruppe bestehend aus Patientinnen und Patienten mit akutem Nierenversagen untersucht, die zu Behandlungsbeginn (Stunde 0) ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, welches eine Nierenersatztherapie erforderlich machte. Patientinnen und Patienten mit Nierenversagen im Endstadium, die bereits zuvor auf eine Nierenersatztherapie angewiesen waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt, wenn die Nierenersatztherapie nach Behandlungsbeginn eingeleitet wurde. Der Endpunkt wurde bis 7 Tage nach Behandlungsbeginn beobachtet.					
c. Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechnet; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					