

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Angiotensin-II-Acetat (GIAPREZA[®])

PAION Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.5.1 Überblick.....	14
1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie ATHOS-3.....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht der signifikanten Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens (mITT-Population bei Patienten mit mindestens zwei Vasopressoren zu Baseline, relevante Teilpopulation)	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Zubereitung der verdünnten Lösung.....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKI	Akutes Nierenversagen mit Erfordernis einer Nierenersatztherapie (acute kidney injury)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Ca ²⁺	Kalzium
DRG	Diagnosis Related Groups
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard-Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
kg	Kilogramm
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KI	Konfidenzintervall
KIo	Oberes 95% Konfidenzintervall
LJPC-501	Arzneilich wirksamer Inhaltsstoff von Giapreza [®] : Angiotensin-II
MAP	Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure)
mg	Milligramm
min	Minute
mITT	Modified intent-to-treat
mmHg	mmHg
ng	Nanogramm
OR	Odds-Ratio
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (preferred term)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SOK	Systemorganklasse
UE	Unerwünschtes Ereignis
vs	Versus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
-----	--------------------------------

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PAION Deutschland GmbH
Anschrift:	Heussstraße 25 52078 Aachen

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PAION Deutschland GmbH
Anschrift:	Heussstraße 25 52078 Aachen

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Angiotensin-II-Acetat
Handelsname:	Giapreza®
ATC-Code:	C01CX009
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43474
Pharmazentralnummer (PZN)	17364798
ICD-10-GM-Code	R57.2, R57.8, R57.9, T78.0, T78.2, T80.5, T88.6
Alpha-ID	I115796, I110483, I22137, I81502, I87720, I99418, I120133

Bei Giapreza® handelt es sich um ein synthetisches humanes Angiotensin-II-Acetat, welches für die Behandlung der refraktären 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, zugelassen ist. Der Wirkstoff der PAION Deutschland GmbH hat am 23.08.2019 die Zulassung der European Medicines Agency (EMA) erhalten und ist aktuell die einzige zugelassene Therapie in diesem Anwendungsgebiet.

Bei der Katecholamin-refraktären Hypotonie bzw. Schock handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Notfallsituation, die im Intensivbereich zu den Erkrankungen mit der höchsten Sterblichkeitsrate zählt. Aufgrund dessen besteht in dieser Indikation für die betroffenen Patienten ein hoher ungedeckter Bedarf. Angiotensin-II nimmt als Teil des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), eine zentrale Schlüsselrolle in der Aufrechterhaltung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts des Körpers und der Stabilisierung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Blutdrucks ein. Es wirkt direkt auf die Gefäßwand, wodurch die Bindung an den G-Proteingekoppelten Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 auf den glatten Gefäßmuskelzellen vermittelt wird. Es kommt zu einer erhöhten Freisetzung von Aldosteron und durch die Ca²⁺/Calmodulin-abhängige Phosphorylierung von Myosin wird eine Kontraktion des glatten Muskels verursacht. Demzufolge bewirkt Angiotensin-II eine Erhöhung des Blutdrucks durch Gefäßverengung und eignet sich daher für die Behandlung des refraktären distributiven Schocks, bei dem die Blutdruckeinstellung ein zentraler Zielparameter der Behandlung ist. Dabei wirkt Angiotensin-II auf eine Vielzahl von Zielorganen und Geweben und erweitert somit das Wirkspektrum zur Vasokonstriktion im Vergleich zu Norepinephrin und Vasopressin, die gemäß Leitlinien aktuell als Vasopressoren der ersten und zweiten Wahl eingesetzt werden.

Insgesamt bietet Angiotensin-II eine effektive und innovative Behandlungsstrategie für Patienten, die einen refraktären septischen oder anderen distributiven Schock erleiden und sich in einer lebensbedrohlichen Notfallsituation befinden und für die es derzeit keine Behandlungsalternative gibt. Angiotensin-II stabilisiert bereits innerhalb weniger Minuten den Blutdruck und senkt signifikant die Mortalität.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Giapreza [®] 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.	23.08.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	Optimierte Standardtherapie
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmte im Beratungsgespräch, welches am 28.02.2019 unter der Beratungsanforderung 2018-B-274 nach § 8 Absatz 1 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) und § 7 der Verfahrensordnung des G-BA u. a. zum Thema „Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Giapreza[®]“ stattfand, folgende zVT:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Hypotonie bei Erwachsenen mit septischem oder anderem distributivem Schock, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie, Gabe von Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren hypotensiv bleiben, ist:

Eine optimierte Standardtherapie.“

Demnach besteht die optimierte Standardtherapie aus Volumensubstitution, der Gabe von Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor, sowie falls angezeigt einer antimikrobiellen Therapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der G-BA stellt fest, dass derzeit kein Arzneimittel zur Behandlung von Hypotonie bei Erwachsenen mit distributivem Schock, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie, Gabe von Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren hypotensiv bleiben, zugelassen ist.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

1.5.1 Überblick

Im vorliegenden Nutzendossier werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Giapreza® in der Indikation 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, dargestellt.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde basierend auf dem Beratungsgespräch mit dem G-BA eine Teilpopulation aus der ATHOS-3-Studie verwendet, die die Patienten mit optimierter Standardtherapie adäquat abbildet. Diese Patienten erhielten eine Volumentherapie und wurden mit einem Katecholamin sowie mindestens einem weiteren Vasopressor behandelt. Damit folgt der pharmazeutische Unternehmer den Vorgaben des G-BA, da diese gemäß aktueller Leitlinien die Therapie der Wahl darstellt.

Die Teilpopulation, die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wird, leitet sich aus der zulassungsbegründeten ATHOS-3-Studie (LJ501-CRH01) ab. Es handelt sich um eine internationale, randomisierte, Placebo kontrollierte Doppelblindstudie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von LJPC-501 (Giapreza®) bei Patienten mit septischem oder anderem distributiven Schock, die trotz Volumensubstitution und der Gabe von Vasopressoren hypotensiv bleiben.

1.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie ATHOS-3

Eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse der relevanten Teilpopulation aus der pivotalen Studie ATHOS-3 ist in Tabelle 1-7 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der signifikanten Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens (mITT-Population bei Patienten mit mindestens zwei Vasopressoren zu Baseline, relevante Teilpopulation)

Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo vs. LJPC-501 Effektschätzer [95% KI] p-Wert⁵ Wahrscheinlichkeit¹	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
Gesamtüberleben bis zum Tag 28	HR 0,697 [0,489, 0,992] p=0,0441 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI ₀ ≤ 1,00 Höherer Nutzen, Ausmaß: Gering
Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Subgruppe MAP-Responder nach 3-stündiger Infusion	HR 0,38 [0,21, 0,68] p=0,0009 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Höherer Nutzen, Ausmaß: Erheblich
Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Subgruppe kein MAP-Responder nach 3-stündiger Infusion	HR 1,60 [1,01, 2,54] Reziproker Wert: HR 0,63 [0,39, 0,99] p=0,0437 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI ₀ < 1,00 Größerer Schaden, Ausmaß: Gering
Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Subgruppe AKI	HR 0,46 [0,25, 0,85] p=0,0103 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Höherer Nutzen, Ausmaß: Erheblich
MAP-Ansprechrates nach 3 Stunden (primärer Endpunkt)	OR 7,10 [3,84, 13,1] p=4,07 x 10 ⁻¹⁰	Zielgrößenkategorie: Mortalität Der Endpunkt wird nicht als Surrogat für die Mortalität herangezogen. ⁴
Morbidität		
MAP-Ansprechrates nach 3 Stunden (primärer Endpunkt)	OR 7,10 [3,84, 13,1] p=4,07 x 10 ⁻¹⁰ Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Morbidität, Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Höherer Nutzen, Ausmaß: Erheblich
Zeitraum bis zum Absetzen der Dialyse bei Patienten mit akutem Nierenversagen	HR 3,868 [1,450, 10,31] Reziproker Wert: HR 0,2585 [0,0970, 0,689] p=0,0036 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Morbidität, Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KI ₀ < 0,75 und Risiko ≥ 5 % Höherer Nutzen: Ausmaß: Erheblich
Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis	0-3 Stunden: Mittelwert (SD) Placebo: 0,01 (0,085) LJPC-501: -0,03 (0,061) -0,04 [-0,06; -0,02] p=0,0000387	Zielgrößenkategorie: Morbidität, Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Höherer Nutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Sicherheit und Verträglichkeit		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo vs. LJPC-501 Effektschätzer [95% KI] p-Wert⁵ Wahrscheinlichkeit¹	Ableitung des Ausmaßes
SOK Herzerkrankungen	RR 0,667 [0,48, 0,92] p=0,015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Nebenwirkungen 0,90 < KIo Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
UEs, die zum Therapieabbruch führen	RR 0,567 [0,34, 0,95] p=0,037 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen 0,90 < KIo < 1,00 Geringerer Schaden, Ausmaß gering
SOK Herzerkrankungen, die zum Therapieabbruch führen	RR 0,155 [0,04, 0,67] p=0,006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen KIo < 0,75 und Risiko >5% in der Placebogruppe Geringerer Schaden, Ausmaß: Erheblich
UEs, die zum Therapieabbruch führen: Subgruppe kein AKI	OR 1,18 [0,45, 3,08] p=0,7376	Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
UEs, die zum Therapieabbruch führen: Subgruppe AKI	OR 0,27 [0,09, 0,76] p=0,0109 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen 0,75 < KIo < 0,90 Geringerer Schaden, Ausmaß: Beträchtlich
Jegliches fatale UE: Subgruppe kein AKI	OR 1,03 [0,54, 1,99] p=0,9245	Geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Jegliches fatale UE: Subgruppe AKI	OR 0,29 [0,12, 0,75] p=0,0090 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen 0,75 ≤ KIo < 0,90 Geringerer Schaden, Ausmaß: Erheblich
PT Delirium	RR 8,070 [1,03, 63,5] Reziprok: 0,124 [0,016, 0,971] p=0,019 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Nebenwirkungen 0,90 < KIo Größerer oder geringerer Schaden nicht quantifizierbar ³
PT Tiefe Venenthrombosen	Nicht vorliegend p=0,014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen KIo nicht vorliegend Größerer oder geringerer Schaden, Ausmaß: Nicht quantifizierbar ³

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo vs. LJPC-501 Effektschätzer [95% KI] p-Wert ⁵ Wahrscheinlichkeit ¹	Ableitung des Ausmaßes
<p>¹ Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Ergebnisse aus Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionstest werden nicht dargestellt, wenn das Ergebnis als falsch positiv eingeschätzt wurde.</p> <p>² Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des 95% KIs.</p> <p>³ Das Ereignis ist bei weniger als 10 Studienteilnehmern aufgetreten. Daher ist das Ergebnis mit derartig großen Unsicherheiten behaftet ist, dass eine Quantifizierung des Schadens nicht angemessen ist.</p> <p>⁴ Der Endpunkt wird zwar als valides Surrogat eingeschätzt, ist in der vorliegenden Operationalisierung jedoch nicht patienten- und interventionsspezifisch validiert.</p> <p>⁵Signifikante Ergebnisse nach Ausschluss toxisch-septischer UEs sind in der Tabelle nicht dargestellt, da die Gesamtraten als übergeordnete Kategorie eingestuft und zur Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>AKI: Akutes Nierenversagen mit Erfordernis einer Nierenersatztherapie (acute kidney injury), HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, Kio: Oberes 95% Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least-square mean difference, mITT: modified intention to treat, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), OR: Odds-Ratio, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p>		

Mortalität

Die Primäranalyse zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber Placebo (HR 0,697 [95% KI 0,489, 0,992], p=0,0441; mITT). Innerhalb von 28 Tagen wird das mediane Überleben bei den Patienten in der Placebogruppe bereits nach 11,24 Tagen (95% KI 6,04, 20,51) erreicht, während die Patienten der LJPC-501-Gruppe das mediane Überleben zum Zeitpunkt 28 Tage nicht erreichen.

Betrachtet man die Subpopulation der Patienten, die auf die Therapie mit LJPC-501 durch einen erhöhten MAP angesprochen haben, ist die Mortalität mit 69,2 % in der Placebogruppe signifikant höher als bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe, die eine deutlich geringere Sterblichkeit von 35,5 % aufweisen (HR 0,38 [95% KI 0,21, 0,68]; p=0,0009). Bei denjenigen Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen haben, zeigt sich ein Nachteil von LJPC-501, dessen Ausmaß jedoch gering und nur knapp signifikant ist.

Zusätzlich zeigt sich bei Patienten mit akutem Nierenversagen ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben bis zum Tag 28 (HR 0,46 [0,25, 0,85], p=0,0103).

Auf Basis der Ergebnisse der ATHOS-3-Studie ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität bei dem Endpunkt 28-Tage-Gesamtüberleben ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Betrachtet man die Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben (Responder) und die Patienten, die an akutem Nierenversagen leiden, zeigt sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Das Ausmaß ist gemäß der Schwellenwerte des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IQWiGs als erheblich zu bewerten und unterstreicht die Ergebnisse, die in der Gesamtpopulation zu verzeichnen sind.

Morbidität

Bei der Betrachtung des primären Endpunktes „MAP-Ansprechrte“ zeigt sich ein erheblicher Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Während in der LJPC-501-Gruppe 66,7 % den Ziel-MAP erreichten, war dies nur bei 22,6 % der Patienten in der Placebo-Gruppe der Fall. Die Primäranalyse (mITT) zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (OR 7,10 [95% KI 3,84, 13,1]; $p=4.07 \times 10^{-10}$). Auf Basis dieser Ergebnisse des Morbiditätsendpunktes MAP-Ansprechrte lässt sich ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. In Anbetracht der Tatsache, dass das Erreichen und Aufrechterhalten des Blutdrucks eines der Hauptziele bei der Behandlung von Schockpatienten darstellt, ist der Endpunkt „MAP-Ansprechrte“ als patientenrelevant und klinisch relevant einzustufen.

Bei akut dialysepflichtig gewordenen Patienten konnte diese innerhalb von 7 Tagen bei signifikant mehr Patienten der LJPC-501-Gruppe abgesetzt werden als dies in der Placebogruppe möglich war. Ausgedrückt als kumulative Inzidenz beträgt das HR [95% KI] für den vorliegenden Endpunkt 3,868 [1,450, 10,31] (reziproker Wert: HR 0,2585 [95% KI 0,0970, 0,6897]) und ist zum Niveau von $p=0,0036$ signifikant.

Bei Betrachtung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis während der ersten drei Stunden der Behandlung zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe konnte die durchschnittliche Dosis der konventionellen Vasopressoren gegenüber dem Ausgangswert gesenkt werden, während die Patienten der Kontrollgruppe nach drei Stunden höhere Vasopressor-Dosen benötigten ($-0,03 \pm 0,061$ vs. $0,01 \pm 0,085$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist hoch signifikant ($p=0,0000387$).

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil hinsichtlich häufiger UEs und UEs von speziellem Interesse von LJPC-501 zeigt weitgehend die zu erwartenden und für Angiotensin II und die Vasopressoren als Wirkstoffklasse bekannten Nebenwirkungen. Dabei stehen erwartungsgemäß Herzerkrankungen als häufige UEs sowohl in der LJPC-501- als auch der Placebogruppe im Vordergrund. Für den Endpunkt jegliches UE, das zum Therapieabbruch führt, ergibt sich ein Hinweis für einen geringeren Schaden von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie, dessen Ausmaß gering ist. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund einer Herzerkrankung wird entsprechend der Zielgrößenkategorie schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zugeordnet. Dabei ergibt sich ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund eines geringeren Schadens von LJPC-501 gegenüber Placebo bzw. der optimierten Standardtherapie.

Bezogen auf das Subgruppenmerkmal Akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen (AKI) zeigt sich für den Endpunkt Jegliche fatale UEs ein hochsignifikanter Vorteil von LJPC-501 gegenüber Placebo (OR 0,29 [95% KI 0,12, 0,75]; p=0,0090), dessen Ausmaß erheblich ist und bei den UEs, die zum Therapieabbruch führen, zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von LJPC-501 mit AKI (OR 0,27 [95% KI 0,09, 0,76]; p=0,0109), dessen Ausmaß beträchtlich ist.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass LJPC-501 insgesamt besser verträglich ist als die optimierte Standardtherapie.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei der Bewertung des Nutzens von LJPC-501 ist neben der statistischen Signifikanz zu berücksichtigen, dass es sich bei dem Vasopressor-refraktären Schock um eine außerordentlich schwerwiegende Erkrankung mit einer nach wie vor sehr hohen Sterblichkeit handelt. Es ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bekannt, dass die Sterblichkeit von Patienten mit vasodilatorischem Schock, die schlecht oder nicht mehr auf die vasopressorische Therapie ansprechen, umso größer ist, je höher die Zahl der konventionellen Vasopressoren oder deren Dosis ist. Die Situation des refraktären Schocks erfordert eine Abwägung zwischen Erhöhung und Reduktion der Vasopressordosis, wobei das Outcome nicht vorhergesagt werden kann und die Patienten dem Risiko zu versterben ausgesetzt sind. Daher besteht bei dem gegenständlichen Anwendungsgebiet ein sehr hoher ungedeckter medizinischer Bedarf. Eine weitere Therapieoption, die den Blutdruck nach Versagen aller anderen Optionen effektiv und rasch anhebt, und damit einhergehend Organschäden verhindert oder abschwächt und/oder toxische unter Umständen sogar letale Dosen der konventionellen Vasopressoren vermeidet, stellt nach 30 Jahren ohne wesentliche Verbesserungen in der medikamentösen Therapie einen erheblichen Fortschritt dar. Dabei spielt aus Sicht von Intensivmedizinern eine rasche Stabilisierung des Blutdrucks bei Patienten mit refraktärem Schock eine entscheidende Rolle in der Therapie der Patienten.

Mortalität

Bei dem Vergleich von LJPC-501 mit der optimierten Standardtherapie zeigt sich bei Betrachtung der Nutzenkategorie Mortalität ein höherer Nutzen zum Vorteil von LJPC-501, dessen Ausmaß aufgrund der Breite der Konfidenzintervalle gering ist (HR 0,697 [95 % KI 0,489, 0,992], $p=0,0441$; mITT). Die 28-Tage-Mortalität wird durch LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie um 30 % reduziert. Daraus lässt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie ableiten. Betrachtet man hingegen die Patienten, die auf die Therapie mit LJPC-501 durch einen erhöhten MAP angesprochen haben, ist die Mortalität mit 69,2 % in der Placebogruppe signifikant höher als bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe, die eine deutlich geringere Sterblichkeit von 35,5 % aufweisen (HR 0,38 [95 % KI 0,21, 0,68]; $p=0,0009$) und aufgrund der Schwellenwerte ist ein erheblicher Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie ableitbar. Bei Betrachtung derjenigen Patienten, die akut einer Nierenersatztherapie bedurften, zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tag 28 ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (HR 0,46 [0,25, 0,85]; $p=0,0103$).

Morbidität

Bei Betrachtung des primären Endpunktes MAP-Ansprechrage zeigt sich über alle Analysen hinweg ein hochsignifikanter Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (OR 7,10 [3,84, 13,1]; $p=4,07 \times 10^{-10}$). Zahlreiche Studien belegen, dass niedrige MAP-Werte die Prognose der Patienten deutlich verschlechtern, selbst wenn die hypotonen Phasen nur kurz andauern. Zudem sind hohe Katecholamindosen ebenfalls prognostisch sehr ungünstig, so dass bei Schockpatienten, die auf hohe Dosen angewiesen sind, die Krankenhaussterblichkeit auf bis zu 94 % ansteigen kann. Dies zeigt die klinische Relevanz des primären Endpunktes MAP-Ansprechrage ohne Erhöhung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis während der ersten drei Stunden. In der Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich bei dem Morbiditätsendpunkt MAP-Ansprechrage ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Standardtherapie. Zudem ergibt sich bei dem Endpunkt Zeitraum bis zum Absetzen der Dialyse bei Patienten mit akutem Nierenversagen ein erheblicher Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (HR 0,2585 [0,0970, 0,689]; p=0,0036). Hinsichtlich des Endpunktes Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie (p=0,0000387). Da Noradrenalin in hohen Dosen für den Patienten toxisch ist, ist die Möglichkeit die Dosis an Noradrenalin und anderen Vasopressoren während der Behandlung mit Angiotensin-II zu reduzieren, für den Patienten von hoher Bedeutung.

Zusammenfassend ergibt sich in der Nutzenkategorie Morbidität ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie.

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um schwerkranke Patienten in einem lebensbedrohlichen Zustand. Die Patienten erhalten eine Vielzahl an Therapien, um die Organfunktionen möglichst zu erhalten und unter Umständen ihr Leben zu retten. Hinsichtlich der Sicherheitsaspekte ist anzumerken, dass LJPC-501 ausschließlich im streng überwachten, intensivmedizinischen Bereich eingesetzt wird. Sollten Nebenwirkungen auftreten, können diese schnell erkannt und umgehend behandelt werden.

Bei Betrachtung der Zielgrößenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit zeigt sich eine bessere Verträglichkeit von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Unter Behandlung mit LJPC-501 treten signifikant weniger Herzerkrankungen auf und diese führen signifikant weniger häufig zum Therapieabbruch. Bei der SOK Herzerkrankungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie. Die Reduktion der Therapieabbrüche infolge von Herzerkrankungen unter LJPC-501 ist mit 84 % gegenüber der Standardtherapie erheblich (RR 0,155 [0,04, 0,67]; p=0,006). Es zeigt sich über alle Analysen im Hinblick auf Herzerkrankungen ein Vorteil von LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Die Vorteile von LJPC-501 bezogen auf den Endpunkt SOK Herzerkrankungen sind bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet als klinisch relevant zu bewerten.

Hinsichtlich der Abbruchrate bedingt durch ein UE zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Kontrollgruppe. Die Reduktion der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter LJPC-501 ist mit 43 % gegenüber der Standardtherapie deutlich. Bei den UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt haben, handelt es sich, ausgenommen ein UE, um schwere, schwerwiegende oder fatale Ereignisse, sodass eine Zuordnung zu der Endpunktkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen gerechtfertigt ist. Der Vorteil zugunsten von LJPC-501 hinsichtlich der Rate an UEs, die zum Therapieabbruch führen, lässt sich als Hinweis für einen geringeren Schaden von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie, dessen Ausmaß gering ist, bewerten. Hinsichtlich des Endpunktes UEs, die zum Therapieabbruch führen, bei Patienten mit akutem Nierenversagen ergibt sich ein Hinweis für einen geringeren Schaden durch LJPC-501, dessen Ausmaß beträchtlich ist (OR 0,27 [0,09, 0,76]; p=0,0109).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ist diese **nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung** des therapielevanten Nutzens von LJPC-501 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als **erheblich** einzustufen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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

Bei dem refraktären Schock handelt es sich um einen potenziell tödlichen Verlauf aufgrund kardiovaskulären Versagens, welcher durch eine unzureichende hämodynamische Reaktion auf hohe Dosen von vasoaktiven Medikamenten verursacht wird. Als Katecholamin-refraktäre Hypotonie wird definiert, wenn bei einem Patienten trotz adäquater Volumentherapie und Einsatz von Katecholaminen (Norepinephrin) der mittlere arterielle Blutdruck nicht stabilisiert werden kann (Zielwert 65-75 mmHg).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Anwendungsgebiet von Angiotensin-II beschreibt eine Population, die nicht auf Katecholamine anspricht. Auch die Gabe weiterer Vasopressoren führt bei diesen Patienten nicht dazu, den MAP zu erhöhen. Damit sind diese Patienten einer Belastung ausgesetzt, die mit einer hohen Sterblichkeit verbunden ist. Bisher gibt es keine therapeutische Option, Patienten in diesem Schockzustand zu helfen, um den Blutdruck wieder zu stabilisieren und gleichzeitig einer erhöhten Sterblichkeit vorzubeugen. Die Sterblichkeitsrate bei septischem Schock liegt bei ca. 60 % sehr hoch.

Angiotensin-II stellt eine Substanz dar, die als körpereigenes Hormon vielfältige regulatorische Auswirkungen auf das kardiovaskuläre und renale System ausübt. In der Notfallsituation des refraktären Schocks, hat Angiotensin-II bei ca. 2/3 der Patienten der pivotalen Studie zeigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

können, dass sich der MAP wieder stabilisierte. Dies geschah bei 70 % der Studienteilnehmer sogar innerhalb der ersten 10 min. In der Placebo-Population der optimierten Standardbehandlung stabilisierte sich der MAP hingegen nur bei einem Anteil von 22,6 %.

Patienten, die auf Angiotensin-II reagiert haben, hatten eine signifikant bessere Lebenserwartung als Patienten, die nicht auf Angiotensin-II reagiert haben. Dies lässt sich aufgrund des schnellen, unmittelbaren Wirkeintritts von Angiotensin-II bereits nach wenigen Minuten erkennen.

Somit besteht ein erheblich ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen Vasopressor-Therapien bei Patienten mit vasodilatatorischem Schock, die trotz Flüssigkeitszufuhr und aktueller Standard-Vasopressor-Therapie hypotensiv bleiben. Eine weitere Therapieoption, die den Blutdruck nach Versagen aller anderen Optionen effektiv und rasch anhebt und damit einhergehend Organschäden verhindert oder abschwächt und/oder toxische, unter Umständen sogar letale, Dosen der konventionellen Vasopressoren vermeidet, stellt nach 30 Jahren ohne wesentliche Verbesserungen in der medikamentösen Therapie einen erheblichen Fortschritt dar. Dabei steht die rasche Stabilisierung des Blutdrucks bei Patienten mit refraktärem Schock im Vordergrund, um die Überlebenschancen der Patienten auch auf lange Sicht signifikant zu verbessern.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	3.987
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Gemäß Fachinformation beinhaltet die Zielpopulation von Angiotensin-II erwachsene Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie, Gabe von Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren hypotensiv bleiben. Um die Größe dieser Zielpopulation zu bestimmen, wurden DRG-Daten des InEK gem. § 21 KHEntgG von 2019-2020 verwendet. Dabei wurden die ICD-10-Codes R57.2, R57.8, R57.9, T78.0, T78.2, T80.5 und T88.6 sowohl als Haupt- als auch als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebendiagnose herangezogen, um die Zielpopulation bestmöglich abzubilden. Zusätzlich wurde die Population auf Erwachsene, die auf der Intensivstation behandelt wurden, beschränkt. Als weiteres Selektionskriterium wurden Patienten gewählt, bei denen eine invasive Messung des arteriellen Blutdrucks und des zentralen Venendrucks durchgeführt wurde. Um den Anteil der Patienten mit refraktärer Hypotonie zu berechnen, wurde der prozentuale Anteil an Patienten in der Placebo-Gruppe aus der ATHOS-3-Studie zu Grunde gelegt, die nicht auf die Behandlung mit der optimierten Standardtherapie angesprochen haben. Dieser lag bei 77,4 %. Letztendlich wird die daraus resultierende Zahl von 4.520 Patienten auf die Patienten in der GKV hochgerechnet. Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2020 (Stichtag 31. Juli 2020) im Durchschnitt rund 88,2 % der Bevölkerung (83.157.201 Mio.) in der GKV versichert (73.357.859 Mio.).

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	Zielpopulation	erheblich	3.987
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock	3.570 Euro
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock	Optimierte Standardtherapie ^a	Zielpopulation	patientenindividuell
a: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Flüssigkeitssubstitution, antimikrobielle Therapie oder Vasopressoren umfassen.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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 Dosis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

abwärtstitriert 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.