

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Angiotensin-II-Acetat (GIAPREZA®)

PAION Deutschland GmbH

Modul 4A

*Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen
mit einem septischen oder anderen distributiven Schock*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	21
4.2 Methodik	50
4.2.1 Fragestellung	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	52
4.2.3 Informationsbeschaffung	57
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	57
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	57
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	59
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	61
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	62
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	62
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	65
4.2.5.3 Meta-Analysen	74
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	76
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	87
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	87
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	89
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	92
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	94
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	96
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	122
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	124
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben bis zum Tag 7 bzw. 28 – RCT	125
4.3.1.3.2 Ansprechrate (MAP-Responder) drei Stunden nach Behandlungsbeginn – RCT	139

4.3.1.3.3	Änderung des SOFA-Scores – RCT	151
4.3.1.3.4	Dauer der künstlichen Beatmung – RCT	170
4.3.1.3.5	Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation – RCT	177
4.3.1.3.6	Dauer des Krankenhausaufenthalts – RCT	183
4.3.1.3.7	Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen – RCT	189
4.3.1.3.8	Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase– RCT.....	197
4.3.1.3.9	Sicherheit und Verträglichkeit – RCT.....	202
4.3.1.3.10	Subgruppenanalysen – RCT.....	251
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	271
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	272
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	272
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	272
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	272
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	273
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	273
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	275
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	276
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	276
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	276
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	276
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	277
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	277
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	279
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	279
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	279
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	279
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	280
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	280
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	280
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	281
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	281
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	281
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	281
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	283
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	321
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	322
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	322
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	322

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	322
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	322
4.6	Referenzliste.....	339
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		358
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		363
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		366
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		371
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		383
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		401
Anhang 4-G : Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT.....		427

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	22
Tabelle 4-2: Übersicht der signifikanten Studienergebnisse und Ableitung des medizinischen Zusatznutzens (mITT-Population bei Patienten mit mindestens zwei Vasopressoren zu Baseline, relevante Teilpopulation)	40
Tabelle 4-3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie bei der relevanten Teilpopulation im gegenständlichen Anwendungsgebiet	43
Tabelle 4-4: Aminosäuresequenz von Angiotensin II in LJPC-501 (Ile ⁵ -Angiotensin II), Ile ⁵ -Angiotensin II (Bachem), Hypertensin [®] (Val ⁵ -Angiotensin II-Amid) und bovinem Angiotensin II (Val ⁵ -Angiotensin II)	54
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung	56
Tabelle 4-6: Subgruppenanalysen der ATHOS-3-Studie.....	78
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen der ATHOS-3-Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT)	100
Tabelle 4-15: Gegenüberstellung der Sepsis-2- und Sepsis-3-Kriterien	114
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben bis zum Tag 7 und Tag 28.....	128
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Primäranalyse).....	130
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Sensitivitätsanalysen).....	131
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Primäranalyse).....	132
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Sensitivitätsanalysen).....	133
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, Primäranalyse)	135
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, Sensitivitätsanalysen).....	135
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, Primäranalyse).....	137
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, Sensitivitätsanalysen).....	137
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes Ansprechrate (MAP-Responder) drei Stunden nach Behandlungsbeginn	140
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ansprechrate (MAP-Responder) drei Stunden nach Behandlungsbeginn in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt – Ansprechrate (MAP-Responder nach dreistündiger Behandlung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie).....	141
Tabelle 4-31: Durchschnittlicher MAP getrennt nach Studienphase (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie; mITT)	144
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate (MAP-Responder nach dreistündiger Behandlung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie).....	146
Tabelle 4-33: Durchschnittlicher MAP getrennt nach Studienphase (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie; mITT).....	149
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Änderung des SOFA-Scores.....	151
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Änderung des kardiovaskulären und SOFA-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – Kardiovaskulärer SOFA-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3).....	156
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität - SOFA-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)	157
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Atmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)	158
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität - SOFA-Subskala Nervensystem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)	159
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität - SOFA-Subskala Leberfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)	160
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität - SOFA-Subskala Blutgerinnung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)	161
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität - SOFA-Subskala Nierenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)	162
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität – Kardiovaskulärer SOFA-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie)	163
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie).....	164
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Atmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie).....	165
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Nervensystem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie)	166
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Leberfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie)	167
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Blutgerinnung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie)	168
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Nierenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie)	169
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Dauer der künstlichen Beatmung	171
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer der künstlichen Beatmung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Morbidität – Dauer der künstlichen Beatmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)	173

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Morbidität – Dauer der künstlichen Beatmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)	175
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation	177
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität – Dauer der Intensivbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)	179
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität – Dauer der Intensivbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)	181
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthalts	183
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthalts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität – Dauer des Krankenhausaufenthalts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population).....	185
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität – Dauer des Krankenhausaufenthalts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)	187
Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Dauer der Intensivbehandlung bei Patienten mit akutem Nierenversagen.....	189
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem, dialysepflichtigem Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation, mITT)	192
Tabelle 4-65: Demographische und Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt Baseline bei Patienten mit akutem, dialysepflichtigem Nierenversagen (Gesamtpopulation, mITT).....	194
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem, dialysepflichtigem Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation, mITT)	195
Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase	197
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Morbidität – Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT)	200

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Morbidität – Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT)	201
Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit.....	202
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit und Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population).....	207
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)	208
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zusätzlich signifikante PTs; relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population).....	210
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)	214
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)	214
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population).....	217
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches schwere (Grad 3/4) oder fatale unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population).....	222
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches schwere (Grad 3/4) oder fatale unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population).....	225
Tabelle 4-81: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population).....	228
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population).....	229

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)	231
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)	234
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Gesamtraten und signifikante unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ausschluss der SMQ toxisch-septischer Schock (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)	238
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)	240
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)	243
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population) ...	245
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)	249
Tabelle 4-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	253
Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ATHOS-3 und Effektmodifikatoren (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Teil A).....	255
Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ATHOS-3 und Effektmodifikatoren (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Teil B)	258
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtrate kardialer UEs von besonderem Interesse mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse)	262
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt 28-Tage-Mortalität mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse).....	263
Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt 28-Tage-Mortalität mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse).....	266
Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtrate fataler UEs mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse).....	267

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtrate UEs, die zum Therapieabbruch führen, mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse)	268
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Ansprechrate (MAP-Responder) mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$).....	269
Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtrate UEs, die zum Therapieabbruch führen, mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse)	270
Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	273
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	273
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	274
Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	274
Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	275
Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	277
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	277
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	278
Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	278
Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	280
Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	280
Tabelle 4-111: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: LJPC-501 vs. Optimierte Standardtherapie bei der relevanten Teilpopulation (mITT-Population).....	315
Tabelle 4-112: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie bei der relevanten Teilpopulation	317
Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	321
Tabelle 4-114: Multivariate, logistische Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der ITS-Mortalität und dem längsten hypotonen Zeitintervall getrennt nach MAP bei Patienten mit Vasopressor-abhängigem, distributivem Schock	330
Tabelle 4-115: Multivariate, logistische Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der ITS-Mortalität und der höchsten Noradrenalin-Äquivalenzdosis bei Patienten mit Vasopressor-abhängigem, distributivem Schock.....	331
Tabelle 4-116 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken.....	372
Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATHOS-3	384

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie ATHOS-3 402

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population).....	28
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt 28-Tage-Überleben bei Patienten, die auf die dreistündige Infusion der Prüfpräparate angesprochen haben (MAP-Responder, mITT)	29
Abbildung 4-3: Durchschnittlicher MAP (Mittelwert [SE]) im Verlauf der Behandlung mit LJPC-501 und der optimierten Standardtherapie (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT)	30
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im zugelassenen Anwendungsgebiet	92
Abbildung 4-6: Flussdiagramm der ATHOS-3-Studie	106
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population).....	132
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population).....	134
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population).....	136
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population).....	138
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	139
Abbildung 4-12: Durchschnittlicher MAP (Mittelwert [SE]) im Verlauf der Behandlung mit LJPC-501 und der optimierten Standardtherapie (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT)	146
Abbildung 4-13: Durchschnittlicher MAP (Mittelwert [SE]) im Verlauf der Behandlung mit LJPC-501 und der optimierten Standardtherapie (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT)	150
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	151
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	170
Abbildung 4-16: Kumulative Inzidenz der nicht mehr künstlich beatmeten Patienten (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population).....	174
Abbildung 4-17: Kumulative Inzidenz der nicht mehr künstlich beatmeten Patienten (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population).....	176

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	176
Abbildung 4-19: Kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die aus der Intensivstation entlassen wurden (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)	180
Abbildung 4-20: Kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die aus der Intensivstation entlassen wurden (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)	182
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	182
Abbildung 4-22: Kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)	186
Abbildung 4-23: Kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)	188
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	188
Abbildung 4-25: Kumulative Inzidenz für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akut aufgetretenem, dialysepflichtigem Nierenversagen (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)	193
Abbildung 4-26: Kumulative Inzidenz für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akut aufgetretenem, dialysepflichtigem Nierenversagen (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)	196
Abbildung 4-27: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	196
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	202
Abbildung 4-29: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	251
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt 28-Tage-Überleben bei Patienten, die auf die dreistündige Infusion der Prüfpräparate angesprochen haben (MAP-Responder, mITT)	264
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt 28-Tage-Überleben bei Patienten, die nicht auf die dreistündige Infusion der Prüfpräparate angesprochen haben (relevante Teilpopulation, MAP-Non-Responder, mITT)	265
Abbildung 4-32: Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hypotonie und der Krankenhaussterblichkeit (primärer Endpunkt), akutem Nierenversagen, und Herzschädigungen bei 8.782 Intensivpatienten mit septischem Schock	326
Abbildung 4-33: Mortalität bei Intensivpatienten mit Vasopressor-abhängigen distributivem Schock (A) und unter Hochdosis-Vasopressor-Therapie (Noradrenalin-Äquivalenzdosis $\geq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; B) getrennt nach arteriellem Zieldruck in Abhängigkeit von der Dauer der jeweiligen hypotonen Phase	329
Abbildung 4-34: Sterberisiko auf der Intensivstation bei Intensivpatienten in Abhängigkeit von der Zahl der Organe, deren Funktion zum Zeitpunkt der Einweisung bereits entgleist war	333

Abbildung 4-35: Flow-Chart der Studie ATHOS-3 (Gesamtpopulation) 398
Abbildung 4-36: Flow-Chart der Studie ATHOS-3 (relevante Teilpopulation) 400

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
A	Ausschlusskriterium
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (angiotensin-converting enzyme)
AEOSI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest)
AKI	Acute Kidney Injury
Am-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARB	Angiotensinrezeptor-Blocker
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome)
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
ATII	Angiotensin II
AUROC	Fläche unter der Grenzwertotimierungskurve (area under the receiver operating curve)
BMI	Body mass index
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CV	Kardiovaskulär (cardiovascular)
CVP	Zentraler Venendruck (central venous pressure)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DIVI	Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
dl	Deziliter
DSMB	Überwachungsausschuss zur Datensicherheit (data safety monitoring board)
E	Einschlusskriterium
EG	Europäische Gemeinschaft

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
Est.	Effektschätzer
EU	Europäische Union
EU-CTR	Europäische Union Clinical Trials Register
Eudra-CT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FDA	Food and Drug Administration
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (good clinical practice)
HES	Hydroxyethylstärke
His	Histidin
HLGT	Term der Gruppe hoher Ebene (high level group term)
HR	Hazard-Ratio
I ²	Heterogenitätsmaß
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
Ile	Isoleucin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITS	Intensivstation
ITT	Intention-to-treat
ITT	Intention to treat
IWRS	Interaktives Web-basiertes Dialogsystem (interactive web response system)
k.A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KIo	Oberes 95% Konfidenzintervall
l	Liter
LJPC-501	Arzneilich wirksamer Inhaltsstoff von Giapreza [®] : Angiotensin-II
LOCF	Last observation carried forward
LS	Kleinstquadrat (least square)

Abkürzung	Bedeutung
LSM	Least-square mean difference
LSM	Least square mean
m ²	Quadratmeter
m ³	Kubikmeter
MAA	Antrag auf Marktzulassung (marketing authorisation application)
MACE-PLUS	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse erweitert (major cardiovascular events, extended)
MAP	Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure)
MedDRA	Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MELD	Model of Endstage Liver Disease
mg	Milligramm
MI	Myokardschädigung (myocardial injury)
min	Minute(n)
mITT	Modified intent-to-treat
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl Patienten (gesamt)
n	Anzahl Patienten in der Analyse
n.b.	Nicht bestimmt
n.e.	Nicht erreicht
NCT	National Clinical Trial
NED	Nordrenalin-Äquivalenzdosis (norepinephrine equivalent dose)
NEWS	National Early Warning Score
ng	Nanogramm
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OR	Odds-Ratio
p	Wahrscheinlichkeit (probability)

Abkürzung	Bedeutung
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
Phe	Phenylalanin
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PICO	Patient-Intervention-Comparison-Outcome
Pr	Wahrscheinlichkeit (probability)
Pro	Prolin
PT	Bevorzugter Begriff nach MedDRA (preferred term)
qSOFA	Beurteilung des sequenziellen Organversagens, Schnelltest (quick sequential organ failure Assessment)
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit (corrected QT interval)
R ²	Bestimmtheitsmaß
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RKI	Robert-Koch-Institut
ROC	Grenzwertoptimierungskurve (receiver operating characteristic)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SCCM	Society of Critical Care Medicine
ScvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (central venous oxygen saturation)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SE	Standardfehler (standard error)
SF-36	Fragebogen zum Gesundheitszustand Kurzversion 36 (short form 36)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (standardised MedDRA query)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SOFA	Beurteilung des sequenziellen Organversagens (sequential organ failure assessment, frühere Bezeichnung: sepsis-related organ failure assessment)
SOK	Systemorganklasse

Abkürzung	Bedeutung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Therapie-assoziiertes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TWA-MAP	Zeitgewichteter, durchschnittlicher arterieller Mitteldruck (time-weighted average of mean arterial pressures)
Tyr	Tyrosin
U	Einheiten (unit[s])
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
Val	Valin
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Bei dem arzneilich wirksamen Inhaltsstoff von Giapreza® handelt es sich um synthetisches Angiotensin II-Acetat, dessen Aminosäuresequenz mit dem menschlichen, körpereigenen Peptidhormon identisch ist (nachfolgend als LJPC-501 bezeichnet). Mit LJPC-501 steht nach dreißig Jahren Stillstand erstmals ein neuer Vasopressor zur blutdrucksteigernden Therapie bei erwachsenen Patienten mit refraktärer Hypotonie mit einem septischen oder anderen distributiven Schock zur Verfügung (ausgenommen Argipressin = Vasopressin mit Zulassung in Deutschland im Jahr 2015) [1].

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) wird im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers die folgende Fragestellung untersucht:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von LJPC-501 zur 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, im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten?

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist nach Vorgabe des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine optimierte Standardtherapie. Laut G-BA umfasst die Standardtherapie im gegenständlichen Anwendungsgebiet insbesondere die Flüssigkeitssubstitution, die Gabe von Katecholaminen und anderen Vasopressoren sowie Antibiotika [2].

Dem distributiven Schock liegt eine relative Hypovolämie als Folge einer pathologischen Umverteilung des absoluten intravasalen Volumens bei normalem oder gesteigertem Herzzeitvolumen zugrunde. Dieser Pathomechanismus ist unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache des distributiven Schocks (septisch, anaphylaktisch oder neurogen) [3]. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich daher auf die Gesamtpopulation der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet Vasopressor-refraktärer, distributiver Schock und die Schocksubtypen werden nicht getrennt betrachtet.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurde eine umfassende systematische Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE®, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) und EMBASE® sowie in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Europäische Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform Search Platform (ICPRT) durchgeführt. Die Suche wurde durch Recherchen in der Arzneimitteldatenbank AMIce und klinische Prüfungen des PharmNet.Bund sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA) und der Internetseite des G-BA ergänzt.

Im Rahmen der Suche wurde eine multinationale, multizentrische, randomisierte und placebo-kontrollierte Doppelblindstudie identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Phase-III-Zulassungsstudie LJ501-CRH01, die als ATHOS-3-Studie bekannt ist. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von LJPC-501 im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie herangezogen, um die seitens des G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Die Teilpopulation ist definiert als diejenigen Patienten, die zu Studienbeginn (Baseline) mindestens zwei Vasopressoren erhalten haben. Eine ausführliche Begründung hierfür findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl geeigneter Studien für den direkten Vergleich erfolgte anhand der in Tabelle 4-1 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien nach dem PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome)-Schema.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium (E)		Ausschlusskriterium (A) ¹	
Patientenpopulation	E1	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	A1	Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend
Intervention	E2	Die Intervention ist LJPC-501 (Giapreza®).	A2	Abweichende Intervention
	E3	Dosierung von LJPC-501 entspricht der in der Fachinformation angegebenen; intravenöse Verabreichung [4]	A3	Abweichende Dosierung oder Anwendungsart
	E4	Dauer der Anwendung von LJPC-501 durchschnittlich 48 Stunden	A4	Abweichende Anwendungsdauer
Vergleichstherapie	E5	Optimierte Standardtherapie bestehend aus mindestens zwei Vasopressoren und optimierte Begleittherapie	A5	Abweichende Vergleichstherapie
Endpunkte	E6	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts der Kategorien: Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A6	Es werden keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der genannten Kategorien berichtet.
Studientyp	E7	Prospektive, randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A7	Studien geringerer Evidenzstufe
Studiendauer	-	Keine Einschränkung	-	-

Kriterium	Einschlusskriterium (E)		Ausschlusskriterium (A) ¹	
Publikationstyp	E8	Vollpublikationen oder Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A8	Keine Primärpublikation, Übersichtsartikel, Abstracts oder Poster, die keine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse

¹ Generell führt die Nichterfüllung mindestens eines Einschlusskriteriums zum Ausschluss der jeweiligen Studie. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, LIPC-501: Experimenteller Code von Giapreza®, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Aussagekraft der Nachweise wird gemäß den in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Grundlage der Bewertung bilden die Studienregistereinträge, das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan (SAP), der klinische Studienbericht (CSR, Clinical study report) einschließlich Addendum im Rahmen der Zulassung in Europa und Publikationen der identifizierten Studie ATHOS-3 sowie weitere Auswertungen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden.

Das Verzerrungspotenzial (in Bezug auf die Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte) wurde sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene (zusätzlich adäquate Umsetzung des Intention-to-Treat-Prinzips) bewertet. Die Verzerrungsaspekte sind in den Bewertungsbögen im *Anhang 4F* ausführlich dargestellt.

Das Verzerrungspotential wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich ist und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorliegen, bei deren Behebung sich die Grundaussage der Ergebnisse relevant verändern würde.

Die ATHOS-3-Studie wurde anhand des „Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement“ 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben und in einem Flussdiagramm für die Gesamt- und relevante Teilpopulation dargestellt (Anhang 4-E). Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte wurden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (nicht zutreffend) sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und pro Endpunkt in gesonderten Abschnitten zusammenfassend beschrieben.

Bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um kritisch Kranke, die oftmals sediert werden müssen. Die Patienten sind daher in der Regel nicht in der Lage, ihre Symptome zu beschreiben oder Fragebögen z. B. zur Lebensqualität auszufüllen. Hinzu kommt, dass die Erinnerung der Patienten infolge der oftmals notwendigen Sedierung gestört ist. In einer lebensbedrohlichen Situation, in der es darum geht, das Leben der Patienten zu retten und die Organfunktionen bestenfalls zu erhalten oder wieder herzustellen, ist der Erhalt der Lebensqualität kein vorrangiges Therapieziel. Daher ist es bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet mindestens in der Akutphase während der Behandlung

nicht möglich, verlässliche Daten zur Symptomatik oder Lebensqualität direkt aus Sicht der Patienten zu erheben. Dementsprechend liegen solche Daten auch nicht vor.

Zur Bewertung der Konsistenz der Therapieeffekte wurden verschiedenen Subgruppenanalysen durchgeführt sowie Sensitivitätsanalysen, um methodische Faktoren zu untersuchen.

Studiendesign und Studienpopulation

Das Design der Studie ATHOS-3, die Intervention sowie die Patientencharakteristika sind ausführlich im Abschnitt 4.3.1.2 beschrieben.

An der ATHOS-3-Studien haben Patienten mit einem Vasopressor-refraktären, distributiven High-Output-Schock teilgenommen, die mehr als 0,2 µg/kg/min Noradrenalin, ausgedrückt als Äquivalenzdosis, benötigten, um einen arteriellen Mitteldruck (MAP, mean arterial pressure) zwischen 55 und 70 mmHg aufrecht zu erhalten, vorzugsweise 65 mmHg. In der Studie ATHOS-3 wurden die Patienten nach ihrem MAP (<65 mmHg vs. ≥65 mmHg) und ihrer Prognose anhand des APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)-Score stratifiziert und randomisiert der Behandlung mit LJPC-501 oder Placebo zugeteilt. Eine der Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie war ein kardiovaskulärer SOFA-Score (sequential organ failure assessment) von vier Punkten, was der höchstmöglichen (schlechtesten) Punktzahl entspricht und einem schweren, Katecholamin-pflichtigen Herzversagen gleichkommt.

Einschlusskriterium in der ATHOS-3-Studie waren Patienten, die eine Noradrenalin-Äquivalenzdosis über 0,2 µg/kg/min für mindestens 6 und maximal 24 Stunden benötigen, um einen MAP zwischen 55-70 mmHg aufrechtzuhalten. In Fachkreisen besteht bislang kein Konsens, wie ein refraktärer, distributiver Schock und eine Hochdosis-Vasopressor-Therapie definiert sind [5-7]. Es werden verschiedene Definitionen vorgeschlagen wie z. B. Nichterreichen eines zuvor festgelegten MAPs trotz Vasopressor-Therapie, Erfordernis eines Notfall-Vasopressors oder hoher Vasopressor-Dosen [6]. Festzuhalten ist, dass es in Bezug auf die Noradrenalin-Äquivalenzdosis keinen einheitlichen, allgemein anerkannten Grenzwert gibt, ab dem ein Schock als refraktär gilt. Auch gibt es keine definierte Noradrenalin-Höchstdosis, ab der ein zweiter Vasopressor zugesetzt werden sollte. Diese Entscheidung richtet sich patientenindividuell nach dem Ansprechen auf die Therapie und der Verträglichkeit [8]. Auf Basis zahlreicher Subgruppenanalysen der ATHOS-3-Studie ergeben sich keine Hinweise, dass die Noradrenalin-Äquivalenzdosis bei einem Trennwert von 0,5 µg/kg/min ein signifikanter Effektmodifikator wäre (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10). Die Noradrenalin-Äquivalenzdosis ausgedrückt in µg/kg/min ist für sich allein genommen nicht entscheidend dafür, ob ein Patient Therapie-refraktär ist, sondern das Erreichen bzw. nicht Erreichen des arteriellen Zieldrucks. Dieser liegt international und auch in Deutschland bei mindestens 65 mmHg [9, 10].

Bei dem Vasopressor-refraktären Schock handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Notfallsituation, die im Intensivbereich zu den Erkrankungen mit der höchsten Sterblichkeitsrate zählt [11]. In einer derartig kritischen Situation schöpfen Notärzte und Intensivmediziner grundsätzlich alle Therapieoptionen aus, um den Patienten optimal zu versorgen und dadurch schwere Folgeschäden zu verhindern und das Leben des Patienten zu retten. Die Therapie

erfolgt grundsätzlich patientenindividuell. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei septischem Schock nach Versagen der Flüssigkeitstherapie Noradrenalin als Vasopressor der ersten Wahl. Falls Noradrenalin allein nicht ausreicht, um den arteriellen Zieldruck zu erreichen, sollte Vasopressin oder Adrenalin ergänzt werden [9]. Eine Kombination aus mehreren Vasopressoren bildet auch bei distributiven Schockformen anderer ätiologischer Genese den Standard ab, für den Fall, dass nach erfolgter Flüssigkeitstherapie ein Vasopressor allein nicht die gewünschte Wirkung zeigt. Daher wird eine Behandlung mit mindestens zwei Vasopressoren im gegenständlichen Anwendungsgebiet als blutdrucksteigernde optimierte Standardtherapie eingestuft, die - wenn angezeigt – durch Antibiotika ergänzt wird.

Alle Patienten der ATHOS-3-Studie erhielten leitlinienkonform eine Flüssigkeitstherapie und alle Studienteilnehmer der relevanten Teilpopulation wurden mit Noradrenalin als Vasopressor der ersten Wahl vorbehandelt [9]. Die Therapie mit konventionellen Vasopressoren wurde bereits vor Beginn der Behandlung mit den Prüfpräparaten optimiert, um sicher zu stellen, dass die Patienten die bestmögliche vasoaktive Therapie erhielten.

Der primäre Endpunkt war die Ansprechrate nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate, welche definiert war als ein Anstieg des arteriellen Mitteldrucks (MAP, mean arterial pressure) auf mindestens 75 mmHg oder um mindestens 10 mmHg gegenüber Baseline ohne Dosiserhöhung der bereits zuvor optimierten Therapie mit konventionellen Vasopressoren. Als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren der kardiovaskuläre und „Sequential organ failure assessment“ (SOFA)-Gesamtscore nach 48 Stunden bezogen auf den Infusionsbeginn definiert, welcher die Krankheitsschwere bzw. das Ausmaß der Organschäden bis hin zum Organversagen oder, je nach Ansprechen oder klinischem Verlauf, die Wiederherstellung der Organfunktion beschreibt. Der Höchstwert, d. h. schlechteste Wert des SOFA ist 24 Punkte und die einzelnen Organskalen können jeweils Werte zwischen 0 und 4 Punkten (schlechtesten Wert) annehmen. Bezogen auf die SOFA-Skala das Herzkreislaufsystem betreffend entsprechen 0 Punkte einem normalen MAP, 1 Punkt einem MAP unterhalb von 70 mmHg ohne Katecholaminpflichtigkeit und Werte zwischen zwei und vier Punkten beschreiben eine Vasopressor-abhängige Hypotonie mit zunehmendem Katecholaminbedarf. Der Wert wird mittlerweile anhand der Katecholamin-Äquivalenzdosis berechnet, da sich das Vasopressor-Spektrum seit Einführung des SOFA-Scores erweitert hat. Post-hoc wurde die Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen ausgewertet und der Anteil derjenigen Patienten berechnet, bei denen die Nierenersatztherapie im Studienverlauf abgesetzt werden konnte. Eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz gilt im Rahmen eines vasodilatatorischen Schocks als prognostisch ungünstig [12].

Bei dem primären Endpunkt (MAP-Responder) und SOFA-Score handelt es sich um Surrogatendpunkte. Bei Patienten mit schockbedingter Hypotonie stellt die möglichst rasche Stabilisierung des arteriellen Drucks auf mindestens 65 mmHg international und auch in Deutschland eines der Kernziele der Therapie dar [9, 10]. Wie in Abschnitt 4.5.4 ausführlich dargelegt, erhöhen bereits kurze hypotone Phasen von weniger als zwei Stunden die Sterblichkeit erheblich, je nachdem, wie niedrig der MAP aktuell ist [13, 14]. Bis zu einem gewissen Schwellenwert kann die Durchblutung der wichtigsten Organe regional durch

autoregulative Mechanismen aufrechterhalten werden. Wird dieser MAP-Schwellenwert jedoch unterschritten, wird die Gewebeperfusion linear von dem arteriellen Druck abhängig [9]. Daher ist eine möglichst rasche hämodynamische Stabilisierung sinnvoll und notwendig, um Organschädigungen durch Minderdurchblutung zu verhindern oder zumindest abzuschwächen. Auch die Katecholamindosis stellt einen unabhängigen Prädiktor für die Mortalität dar [14]. Diese beiden Risikofaktoren werden durch den primären Endpunkt der ATHOS-3-Studie abgebildet bzw. erfasst (Erreichen des MAP-Zielwerts und keine Erhöhung der konventionellen Vasopressoren). In Anbetracht des vielfach gezeigten Zusammenhangs zwischen niedrigen MAP-Werten und der Mortalität wird der Endpunkt insgesamt als valides Surrogat für die Mortalität eingestuft (siehe Abschnitt 4.5.4). Zudem wird der MAP (nach 3 Stunden) als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität eingestuft, da das Erreichen und Aufrechterhalten des MAP den Hauptorientierungswert bei der Behandlung dieser Patientengruppe darstellt.

Der SOFA-Score ist ein international anerkanntes Messinstrument, um die Schwere und den Verlauf der Erkrankung bei Intensivpatienten krankheitsübergreifend zu erfassen (siehe Abschnitt 4.5.4). Dies steht im Einklang mit der Leitlinie der europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency), die den SOFA-Score bei Patienten mit Sepsis als eines der Instrumente empfiehlt, die geeignet sind, um die Krankheitsschwere zu bestimmen [15]. Der SOFA-Score bildet das Versagen von Organen bzw. die Wiederherstellung der Organfunktion direkt ab, sodass der SOFA direkt der Morbidität zuzuordnen ist [16]. Der Zusammenhang zwischen einem Versagen von Organen und der Sterblichkeit wird durch mehrere Studien belegt [17]. Es liegt eine Vielzahl an Studien vor, die zeigen, dass der SOFA und auch die Änderung des SOFA im Krankheitsverlauf entscheidend dafür sind, ob der Patient überlebt oder verstirbt (siehe Abschnitt 4.5.4).

Der Endpunkt SOFA wird im gegenständlichen Anwendungsgebiet unter Behandlung mit einer vergleichbaren Intervention als valider Endpunkt für die Morbidität und als Surrogat für die Mortalität eingestuft (siehe Abschnitt 4.5.4). Hinsichtlich der Endpunktkategorie Morbidität ist zu berücksichtigen, dass es geradezu unmöglich ist, in einer lebensbedrohlichen Notfallsituation wie dem refraktären Schock und entsprechend sehr hohem Zeitdruck die Symptomatik patientenseitig zu erfassen, zumindest in der Akutphase während der Vasopressor-Behandlung.

Wie im Abschnitt 4.3.1.2 ausführlich beschrieben, wird insgesamt von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der ATHOS-3-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Behandlung des septischen Schocks, den ein Großteil der ATHOS-3-Teilnehmer erlitten hatte, ist international seit Publikation der Leitlinie 2016 der „Surviving Sepsis Campaign“ standardisiert [10] und die Studie hat ausschließlich in hoch entwickelten Ländern mit vergleichbaren medizinischen Standards stattgefunden. Diese Leitlinie wurde mit einigen, allerdings nicht grundlegenden Modifikationen durch die S3-Leitlinie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen [9].

Die ATHOS-3-Studie ist protokollgemäß abgeschlossen worden und es liegt der finale Datenschnitt vor.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von LJPC-501 im vorliegenden Anwendungsgebiet wird im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet, d. h. einer optimierten Standardtherapie.

Folgende Endpunkte werden in dem vorliegenden Dossier dargestellt und zur Bewertung herangezogen:

• Mortalität

- Gesamtüberleben
- Ansprechrate (MAP-Responder) nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate als Surrogat für die Mortalität (ergänzend dargestellt)

• Morbidität

- Ansprechrate (MAP-Responder) nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate
- Änderung der SOFA-Scores einschließlich Subskalen bis zur 48igsten Stunde bezogen auf den Beginn der Behandlung
- Dauer der mechanischen Beatmung beschränkt auf künstlich beatmete Patienten
- Dauer der Intensivbehandlung
- Dauer des Krankenhausaufenthalts
- Dauer der Nierenersatztherapie beschränkt auf Patienten mit akutem Nierenversagen
- Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis

• Sicherheit und Verträglichkeit***Ergebnisse der Studie ATHOS-3***

Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die relevante Teilpopulation derjenigen Patienten, die mindestens zwei Vasopressoren zum Zeitpunkt Baseline erhalten hatten. Damit wird die seitens des G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie abgebildet. Diese umfasst 71,3 % der Patienten der Gesamtpopulation. Es werden die Ergebnisse für die modifizierte ITT-Population dargestellt, die diejenigen Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate entsprechend ihrer Randomisierung erhalten hatten. Gemäß SAP war die mITT-Population für die primäre Wirksamkeitsanalyse vordefiniert. Nach Anhang 4-F ist das Vorgehen, nur diejenigen randomisierten Patienten auszuwerten, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist, in begründeten Fällen Guideline-konform. Die mITT-Population ist mit der „Safety“-Population („as treated“) identisch.

Gesamtüberleben bis zum Tag 28

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). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 30 % unter Therapie mit LJPC gegenüber der optimierten Standardtherapie zu versterben. In Abbildung 4-1 sind die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Während innerhalb von 28 Tagen das mediane Überleben bei den Patienten unter optimierter Standardtherapie bereits nach 11,24 Tagen (95 % KI 6,04, 20,51) erreicht wird, erreichen die Patienten der LJPC-501-Gruppe den Median innerhalb von 28 Tagen nicht.

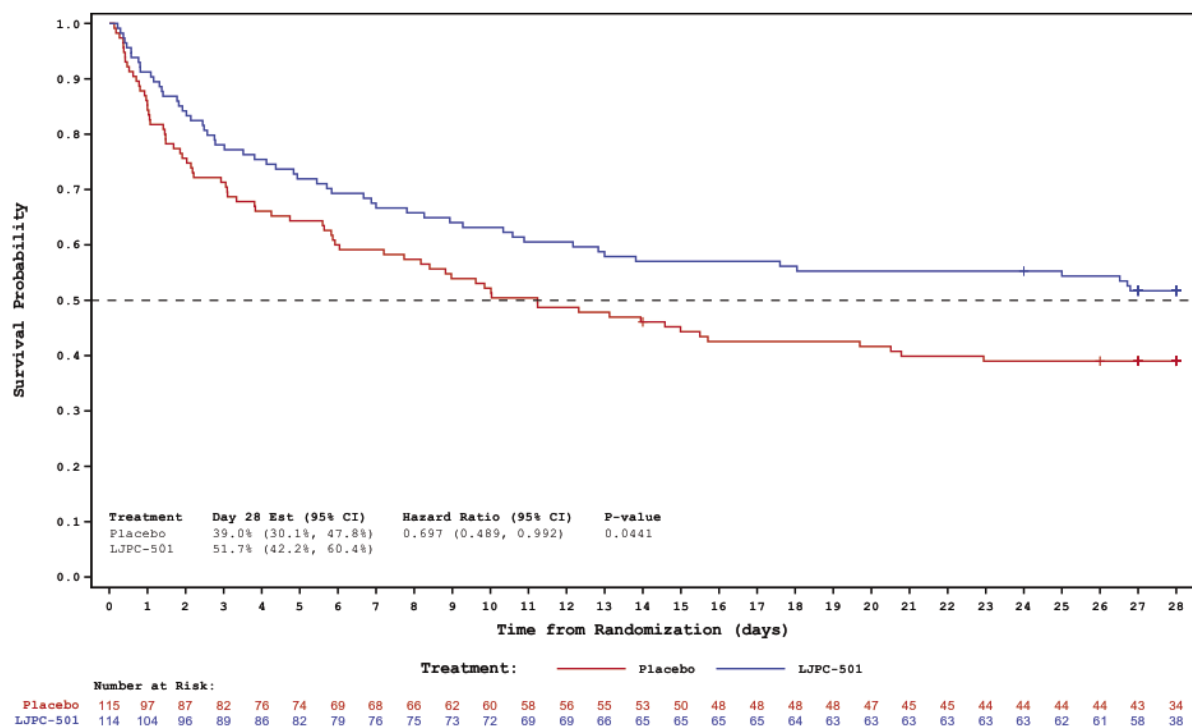


Abbildung 4-1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: CSR ATHOS-3: Abbildung 14.2.6.4.2 [18]

Gesamtüberleben bis zum Tag 28 bei MAP-Respondern

Betrachtet man diejenigen Patienten, die auf die Therapie 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]; $p=0,0009$). Abbildung 4-2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt 28-Tage-Überleben für die Subgruppe derjenigen Patienten, die innerhalb von drei Stunden auf die Therapie angesprochen bzw. nicht angesprochen haben. 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. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass sich bei

kleinen Fallzahlen die Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen bei prognostischen Faktoren unterscheiden.

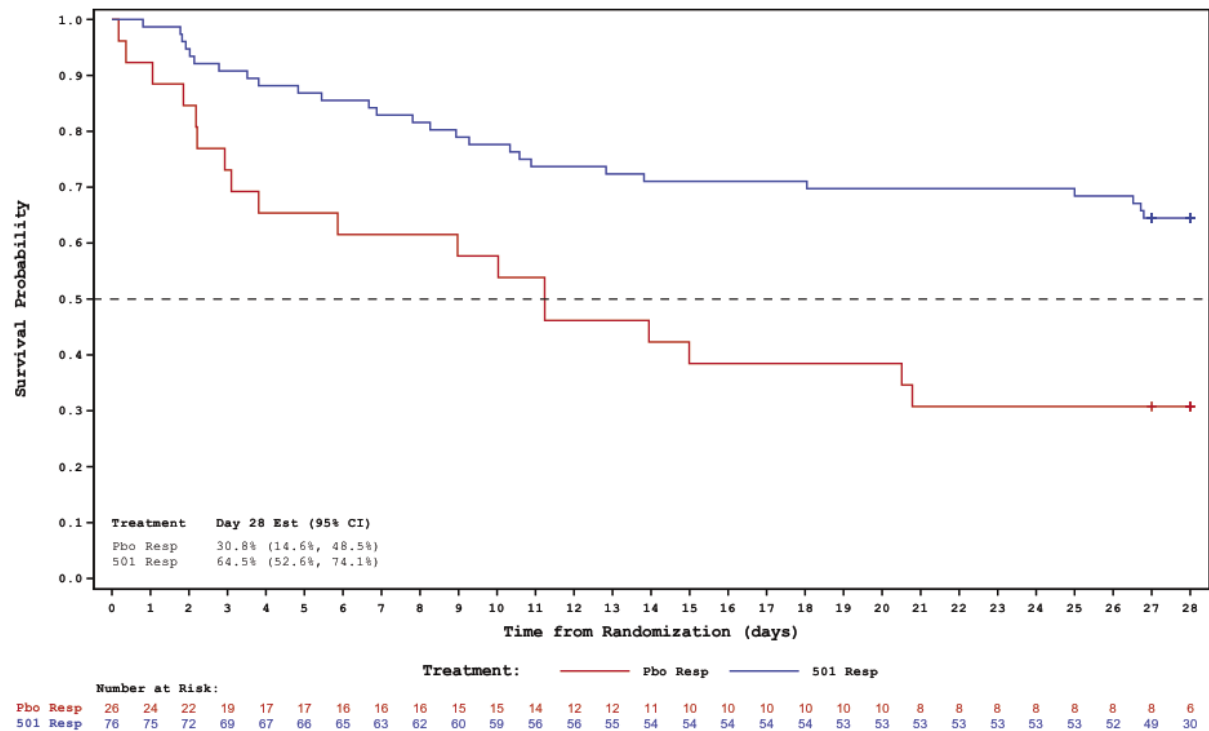


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt 28-Tage-Überleben bei Patienten, die auf die dreistündige Infusion der Prüfpräparate angesprochen haben (MAP-Responder, mITT)

Responder waren als Anteil Patienten definiert, deren MAP nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate mindestens 75 mmHg erreicht hatte oder um mindestens 10 mmHg angestiegen war, ohne dass gleichzeitig die Dosis der konventionellen Vasopressoren erhöht werden musste

501: LJPC-501 (Giapreza®), CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer (estimate), MAP: Mittlerer, arterieller Druck (mean arterial pressure), mmHg. Millimeter Quecksilbersäule (millimetre mercury column), Pbo: Placebo, Resp: Responder

Quelle: G-BA Zusatzanalysen (Responder) der ATHOS-3-Studie: Abbildung 20c

Ansprechrate MAP-Responder – Primärer Endpunkt

Die Ansprechrate bezogen auf den MAP (ohne Erhöhung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis) zum Zeitpunkt drei Stunden nach Behandlungsbeginn ist bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe etwa dreimal so hoch wie bei den Patienten der Placebogruppe (66,7 % vs. 22,6 %). Die Primäranalyse (mITT) zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Vergleichstherapie (OR 7,10 [95 % KI 3,84, 13,1]; $p=4.07 \times 10^{-10}$). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen übereinstimmend die Robustheit der Primäranalyse.

Abbildung 4-3 zeigt den durchschnittlichen MAP im Laufe der Behandlung. Die Infusion von LJPC-501 führt zu einem raschen Anstieg des durchschnittlichen MAP, der oberhalb des vordefinierten Zielwertes von mindestens 75 mmHg liegt (im Zeitraum 0-3 Stunden), während

die Werte bei den Patienten der Kontrollgruppe im Durchschnitt deutlich darunter liegen. Anschließend, bis zur 48igsten Stunde, sind die Werte bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe tendenziell höher als bei der Placebogruppe und liegen deutlich oberhalb des allgemein anerkannten Grenzwerts von mindestens 65 mmHg, wobei im Intensivbereich bei Patienten mit septischem Schock oftmals höhere MAP-Werte angestrebt werden [19].

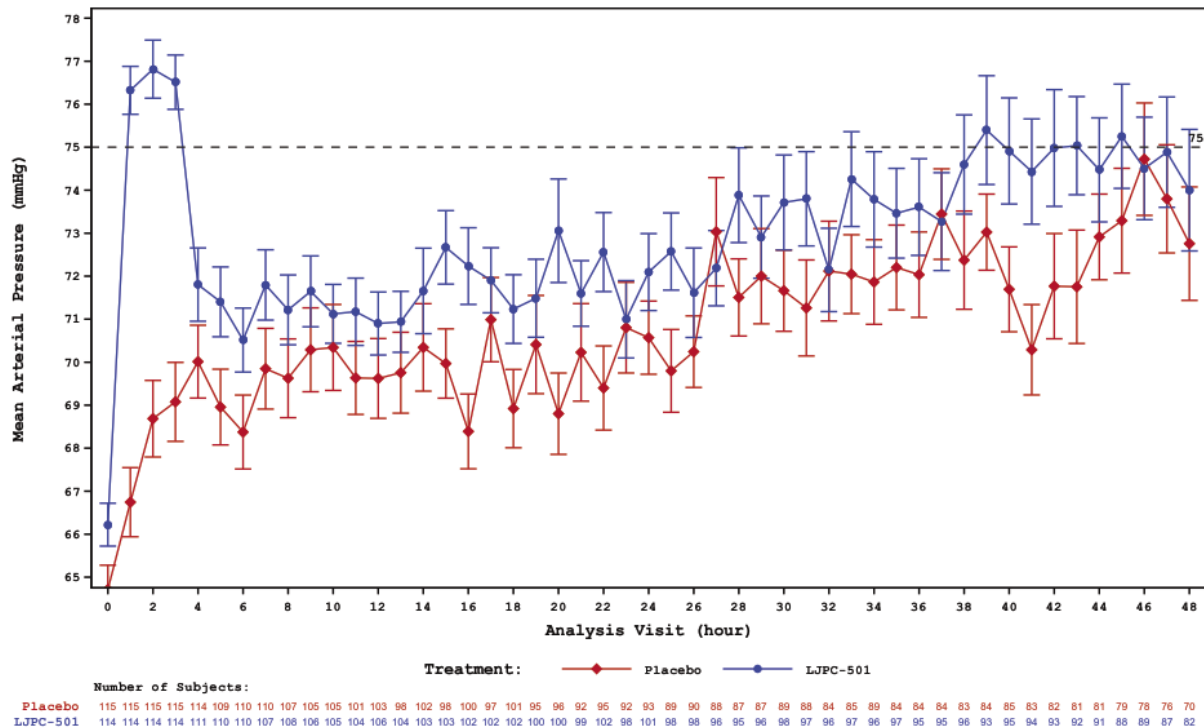


Abbildung 4-3: Durchschnittlicher MAP (Mittelwert [SE]) im Verlauf der Behandlung mit LJPC-501 und der optimierten Standardtherapie (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT)

Zum Zeitpunkt drei Stunden bezogen auf den Behandlungsbeginn wurde ein MAP von mindestens 75 mmHg angestrebt, während nachfolgend bis zur 48igsten Stunde der MAP möglichst auf einem Niveau von 65 und 70 mmHg gehalten werden sollte.

LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza[®]), MAP: Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention-to-treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, SE: Standardfehler (standard error)

Quelle: Zusatzanalysen 1 der ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.1.3 [20]

Gesamtschau Mortalität

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, zeigt sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (siehe Abschnitt Subgruppenanalysen). Das Ausmaß ist gemäß der Schwellenwerte des IQWiGs als **erheblich** zu bewerten und unterstreicht die Ergebnisse, die in der Gesamtpopulation zu verzeichnen sind.

Bei denjenigen Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen haben, zeigt sich ein Nachteil von LJPC-501, dessen Ausmaß jedoch gering ist.

Das Ergebnis für den Endpunkt Ansprechrate (MAP-Responder) als Surrogat für die Mortalität stützt den beobachteten Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501, da der Zusammenhang zwischen einem niedrigen arteriellen Druck sowie hohen Katecholamindosen und der Sterblichkeit bei Schock-Patienten vielfach gezeigt werden konnte. Die Stabilisierung des Blutdrucks stellt eines der Hauptziele bei der Behandlung von Schockpatienten dar, weshalb ein Vorteil gegenüber der Standardtherapie ein deutlicher Fortschritt bedeutet. Würde man diesen Endpunkt als Surrogat für die Mortalität verwenden, ergäbe sich wie bei den Respondern ein erheblicher Zusatznutzen, da der MAP nach 3 Stunden hochsignifikant besser ist als in der Placebogruppe. Da jedoch der Endpunkt 28-Tage-Gesamtüberleben in der Studie direkt abgebildet wird und ebenfalls signifikant besser zugunsten von LJPC-501 ist, wird dieser zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen. Aus diesem Grund wird die MAP-Ansprechrate für die Nutzenkategorie Mortalität zur Bewertung nicht verwendet.

Morbidität

Ansprechrate MAP-Responder – Primärer Endpunkt

Bei der Betrachtung des primären Endpunktes „MAP-Responder“ 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]; $p=4.07 \times 10^{-10}$) und auch die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse (siehe Abbildung 4-3). Die Stabilisierung des Blutdrucks stellt eines der Hauptziele bei der Behandlung von Schockpatienten dar, da sonst eine Durchblutung der Organe nicht mehr gewährleistet ist und Organversagen droht. Aus diesem Grund wird der Endpunkt sowohl als patientenrelevant als auch als klinisch relevant eingeschätzt und ein erheblicher Zusatznutzen basierend auf der hochsignifikanten Verbesserung gegenüber der Standardtherapie abgeleitet.

Änderung der SOFA-Scores

Bei Betrachtung des Endpunktes Änderung des kardialen SOFA-Scores zeigt sich ein Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie, der bei der Sensitivitäts- ($p=0,0197$, van Elteren-Test) nicht aber der Primäranalyse ($p=0,0616$) gemäß SAP zum Niveau von 0,05 signifikant ist (Least-square mean, LSM: 0,40 [95 % KI -0,02, 0,82], mITT). Nach 48stündiger Behandlung war der Anteil derjenigen Patienten, deren MAP im Normbereich war und die keine konventionellen Vasopressoren mehr benötigten (SOFA-Score = 0), in der LJPC-501-Gruppe mit 32,5 % deutlich höher als in der Vergleichsgruppe mit 18,3 % der Patienten. Bei der Interpretation dieses Befundes ist zu berücksichtigen, dass nur Patienten mit einem kardialen SOFA-Score von 4 Punkten an der Studie teilnehmen durften, was dem schlechtesten Wert entspricht. Hinsichtlich der übrigen SOFA-Endpunkte (Subskalen: Atmung, Nervensystem, Niere, Leber und Blutgerinnung) und dem Summenscore ergeben sich bei der mITT-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Dauer der künstlichen Beatmung

Bei dem Endpunkt Zeitraum bis zum Absetzen der künstlichen Beatmung wird der Median in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht und der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant. Die kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die nach 7 Tagen nicht mehr künstlich beatmet werden mussten, lag mit 27 % bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe etwas höher als in der Placebogruppe mit 22 % (mITT).

Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation

Bei dem Endpunkt Zeitraum bis zur Entlassung aus der Intensivstation wird der Median in beiden Behandlungsgruppen erreicht und liegt bei 17 [95 % KI 14, 20] bzw. 15 [95 % KI 12, 22] Tagen bei den Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe (mITT). Die kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die sich zum Stichtag 28 Tage nicht mehr auf der Intensivstation befanden, lag mit 41 % bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe geringfügig höher als in der Placebogruppe mit 37 % (mITT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht nicht das Signifikanzniveau.

Dauer des Krankenhausaufenthalts

Der Endpunkt wurde post-hoc erhoben, um die übrigen Krankenhaus-bezogenen Ereigniszeitanalysen zu ergänzen. Bei dem Endpunkt Zeitraum bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus wird der Median in beiden Behandlungsgruppen erreicht und liegt bei 28 [95 % KI 23, nicht erreicht] bzw. 28 [95 % KI 22, nicht erreicht] Tagen bei den Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe (mITT). Die kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die bis zum Stichtag 28 Tage aus dem Krankenhaus entlassen worden waren, lag mit 29 % bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe etwas höher als in der Placebogruppe mit 23 % (mITT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht aber nicht das Signifikanzniveau.

Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen

Bezogen auf das Subkollektiv derjenigen Patienten, die zum Zeitpunkt Baseline akut einer Nierenersatztherapie bedurften, konnte diese bis zum Studientag 7 bei mehr Patienten der LJPC-501- als der Placebogruppe abgesetzt werden (kumulative Inzidenz: HR 3,868 [1,450, 10,31], $p=0,036$; reziprokes oberes 95 % KI: 0,6897). Bei der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und einem Risiko oberhalb von 5 % ergibt sich für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen ein erheblicher Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (oberes 95 % KI $<0,75$).

Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase

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 (SD) Dosis der konventionellen Vasopressoren gegenüber dem Ausgangswert gesenkt werden, während die Patienten der Kontrollgruppe nach drei Stunden etwas 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 ($p=0,0000387$). 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. Bei Betrachtung des Zeitraums 3-48 Stunden zeigt sich, dass die Patienten der LJPC-501-Gruppe tendenziell geringere Dosen an konventionellen Vasopressoren benötigen als die Patienten der Kontrollgruppe. Dementsprechend war es bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe möglich, deren Dosis um etwa den Faktor drei gegenüber der Standardtherapie abzusenken ($-0,06 \pm 0,553$ vs. $-0,02 \pm 0,491$). Bezogen auf die gesamte Behandlung (0-48 Stunden) und den Zeitraum 3-48 Stunden sind die Gruppenunterschiede nicht signifikant.

Gesamtschau Morbidität

Es ergeben sich für den Vergleich von LJPC-501 mit der optimierten Standardtherapie in der Nutzenkategorie **Morbidität** gegenüber der Vergleichstherapie einen **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**. Dieser ist insbesondere durch den Endpunkt MAP-Responder abzuleiten, da deutlich mehr Patienten, die mit LJPC-501 behandelt werden, den Ziel-MAP erreichen als es in der Placebo-Gruppe der Fall ist. Das Erreichen und Aufrechterhalten des Blutdruckes ist für die Ärzte das vorrangige Ziel in der Behandlung von Schockpatienten. Bei Betrachtung derjenigen Patienten, die akut einer Nierenersatztherapie bedurften, zeigt sich für den Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie“ ebenfalls ein Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie, dessen Ausmaß erheblich ist.

Des Weiteren zeigen sich bei keinem der Morbiditätsendpunkte Nachteile für LJPC-501, die den gezeigten Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 abschwächen könnten. Bei dem Endpunkt SOFA bezogen auf das Herzkreislaufsystem zeigt sich ein Vorteil zugunsten von LJPC-501 an, der aufgrund des damit einhergehenden Katecholamin-Einspareffekts, gezeigt durch die signifikante Verbesserung beim Endpunkt Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis, durchaus von klinischer Relevanz sein könnte. Da ein dialysepflichtiges Nierenversagen bei Patienten mit vasodilatatorischem Schock prognostisch sehr ungünstig ist [12], könnte auch der erhebliche Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen klinisch relevant sein.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die UEs wurden nach dem „Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung“ (MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities) in der zum Zeitpunkt der Analyse gültigen Version kodiert.

Jegliches UE (Gesamtraten)

Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen im Studienverlauf mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) aufgetreten ist, ist bei den Patienten der Kontrollgruppe mit 95,7 % höher als bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe bei einem Prozentsatz von 88,6 %. Es zeigt sich ein nicht signifikanter Trend zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Vergleichstherapie (RR 0,926 [95 % KI 0,86, 1,00]; $p=0,053$). Werden Ereignisse in Zusammenhang mit einem septischen Schock (standardisierte MedDRA-Abfrage) aus der Analyse ausgeschlossen, zeigt sich

ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR 0,930 [95 % KI 0,84, 1,03]; p=0,182).

Im Gruppenvergleich ergeben sich weder auf der Ebene der Systemorganklassen (SOK) noch einzelner UEs (= PT, bevorzugter Begriff, preferred term) signifikante Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von UEs, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Bei Detailbetrachtung der Gesamtraten bezogen auf die SOK und PT zeigen sich folgende signifikanten Unterschiede sowohl zum Vorteil als auch zum Nachteil des Behandlungsarmes mit LJPC-501, wobei die Vorteile überwiegen:

Bei der **SOK Herzerkrankungen** zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie (RR 0,667 [95 % KI 0,48, 0,92]; p=0,015). Dies entspricht im Vergleich zur Standardtherapie einer Risikoreduktion um 33 % unter LJPC-501, eine Herzerkrankung als UE zu erleiden. Bei dem Anteil derjenigen Patienten, die eine schwere (Grad 3/4; 15,8 % vs. 26,1 %, p=0,074), schwerwiegende (16,7 % vs. 25,2 %, p=0,144) oder fatale (7,0 % vs. 12,2 %, p=0,262) Herzerkrankung erlitten haben, gab es keine signifikanten Unterschiede von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Der Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie hinsichtlich des Endpunkts jegliche Herzerkrankung, der sich konsistent über alle Analysen hinweg und unabhängig von der gewählten Operationalisierung zeigt, wird durch eine signifikant und klinisch relevant niedrigere Abbruchrate bedingt durch Herzerkrankungen gestützt (siehe unten).

Hinsichtlich des Endpunkts **jegliches UE**, das bei insgesamt weniger als 10 Patienten aufgetreten ist (ergänzend dargestellt), gibt es keinen Unterschied das **UE Delirium** betreffend, da das Ergebnis aufgrund der geringen Ereignisrate gemäß des IQWiG festgelegten Schwellenwertes nicht interpretierbar ist (n=1 Placebo vs. n=8 LJPC-501). Ein Delirium tritt bei Intensivpatienten sehr häufig bei bis zu 80 % der Patienten auf [21-23]. Es ist unklar, ob ein Kausalzusammenhang zwischen dem Auftreten eines Delirs und der Behandlung mit LJPC-501 besteht und eine biologisch plausible Rationale konnte für einen solchen Zusammenhang auch nicht identifiziert werden. Aus diesem Grund wurde dieses UE im Rahmen der europäischen Zulassung auch nicht in die Fachinformation von LJPC-501 aufgenommen [24]. Ein Delir ist insbesondere in dem hier relevanten, streng überwachten intensivmedizinischen Bereich gut diagnostizier- und behandelbar.

Tiefe Venenthrombosen sind bei sechs Patienten der LJPC-501- und keinem Patienten der Kontrollgruppe aufgetreten (RR nicht vorliegend, p=0,014). Einer (0,9 %) von insgesamt sechs Fällen einer tiefen Venenthrombose unter Behandlung mit LJPC-501 wurde als schwer (Grad 3) aber nicht lebensbedrohlich und drei Fälle (2,6 %) als schwerwiegend eingestuft. Eine Lungenembolie ist bei keinem der Studienteilnehmer aufgetreten. Es ist bekannt, dass Intensivpatienten grundsätzlich ein erhöhtes Thromboserisiko haben. Dabei gelten Intensivpatienten einschließlich Patienten mit Sepsis als Hochrisikopatienten für eine Thromboembolie [25], sodass solche Patienten routinemäßig auch in Deutschland eine Prophylaxe erhalten und

engmaschig überwacht werden, um im Bedarfsfall zeitnah wirksame therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Um das Risiko von thromboembolischen Ereignissen so gering wie möglich zu halten, wird in der Fachinformation von LJPC-501 empfohlen, gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien anzuwenden, es sei denn, eine solche ist kontraindiziert. Für diesen Fall kann eine nicht-pharmakologische Prophylaxe erwogen werden [4]. Da LJPC-501 ausschließlich in der Intensivmedizin eingesetzt wird, d. h. unter Bedingungen, die sowohl eine rasche Diagnose als auch unmittelbare therapeutische Intervention erlauben, sind die Patienten gut behandelbar, sollte es unter LJPC-501 im Einzelfall zu einer Venenthrombose kommen.

Gesamtschau Sicherheit und Verträglichkeit (Gesamtraten)

Für den **Endpunkt SOK Herzerkrankungen** ergibt sich kein Vorteil oder Schaden von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie (oberes 95 % KI >0,90 bei der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen).

Die Ergebnisse für die PTs Delir und tiefe Venenthrombosen sind bedingt durch die sehr geringe Anzahl an Ereignissen mit sehr großen Unsicherheiten behaftet und nicht bewertbar. Das Ausmaß des Schadens zum Nachteil von LJPC-501 wird für das PT tiefe Venenthrombosen als nicht quantifizierbar eingestuft. Für das PT Delir wird der seitens des IQWiG festgelegte Schwellenwert von 0,90 nicht unterschritten, sodass ein größerer Schaden nicht belegt ist.

Im Intensivbereich sind sowohl ein Delir als auch eine tiefe Venenthrombose gut diagnostizierbar und es ist sichergestellt, dass die Patienten umgehend die bestmögliche Therapie erhalten, sollte im Einzelfall ein solches Ereignis unter Behandlung mit LJPC-501 auftreten. Um das Risiko einer Venenthrombose so weit wie möglich zu minimieren, sollte während der Behandlung mit LJPC-501 eine adäquate pharmakologische oder auch nicht-pharmakologische Prophylaxe angewendet werden, gesetzt den Fall, eine pharmakologische Prophylaxe ist kontraindiziert. Dies gehört auch unabhängig von der Behandlung mit LJPC-501 bei Intensivpatienten zum allgemein üblichen Standard.

Schwere (Grad 3/4) UEs: Gesamtrate und UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen mindestens ein schweres UE aufgetreten ist, ist in der LJPC-501-Gruppe numerisch niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe (65,8 % vs. 73,9 %), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht jedoch nicht das Signifikanzniveau (RR 0,890 [95 % KI 0,75, 1,06], p=0,197). Bei Detailbetrachtung der SOKs zeigt sich der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei der SOK Herzerkrankungen, die bei den Patienten der LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapiegruppe seltener, jedoch nicht signifikant unterschiedlich aufgetreten sind (15,8 % vs. 26,1 %, RR 0,605 [95 % KI 0,36, 1,02]; p=0,074). Bei Betrachtung aller schweren UEs unter Ausschluss von Ereignissen in Zusammenhang mit einem septischen Schock (standardisierte MedDRA-Abfrage) ist die Ereignisrate zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (RR 0,911 [95% KI 0,74, 1,13]; p=0,420).

Bei Betrachtung des Endpunkts jegliches schwere (Grad 3/4) UE, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, zeigt sich weder auf der Ebene der SOKs noch einzelner PTs ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtschau schwere (Grad 3/4) UEs

Bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um Schwerkranken in einem lebensbedrohlichen Zustand, die neben Vasopressoren eine Vielzahl anderer Therapien erhalten. Daher war es zu erwarten, dass schwere UEs in der Studie sehr häufig auftreten.

Für den **Endpunkt schwere (Grad 3/4) UEs** ergibt sich **kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil** von LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie. Trotz fehlender Signifikanz könnte die niedrigere Rate an schweren Herzerkrankungen unter LJPC-501, welche für die Klasse der Vasopressoren bekannt sind, klinisch relevant sein.

Schwerwiegende UEs: Gesamtrate und UEs, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Bei Betrachtung der Gesamtrate schwerwiegender UEs zeigt sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten von LJPC-501 (62,3 % vs. 73,0 %, RR 0,853 [95 % KI 0,71, 1,02]; p=0,091). Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrifft dabei wiederum die SOK Herzerkrankungen, wo sich ein Vorteil zugunsten von LJPC-501 andeutet (16,7 % vs. 25,2 %, RR 0,661 [95 % KI 0,39, 1,11]; p=0,144). Auch bei Ausschluss septischer Ereignisse zeigt sich kein Unterschied zwischen den Patienten der LJPC-501-Gruppe und den Patienten der Placebogruppe (RR 0,848 [95 % KI 0,67, 1,07]; p=0,185).

Auf Ebene der SOKs und der einzelnen PTs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, ergeben sich für den Endpunkt Häufigkeit schwerwiegender UEs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies trifft auch auf jedes einzelne, schwerwiegende UE (PT) zu.

Gesamtschau schwerwiegende UEs

Für den Endpunkt schwerwiegende UEs ergibt sich **kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil von LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie**. In Übereinstimmung mit den anderen Analysen deutet sich ein Vorteil zugunsten von LJPC-501 hinsichtlich der SOK Herzerkrankungen an. Wie bereits oben angemerkt ist eine hohe Rate an schwerwiegenden UEs bei kritisch Kranken im gegenständlichen Anwendungsgebiet zu erwarten.

Fatale UEs: Gesamtrate und UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Anteil derjenigen Patienten, die an den Folgen eines UEs verstorben sind, ergibt sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten der LJPC-501-Gruppe. In der LJPC-501-Gruppe sind etwa 20 % weniger Patienten aufgrund eines UEs verstorben im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 0,807 [95 % KI 0,64, 1,02]; p=0,085). Die meisten Patienten sind unabhängig von ihrer Gruppenzuteilung an einem Multiorganversagen gestorben (16,5 %

Placebo vs. 14,0 % LJPC-501) gefolgt von Infektionen und parasitären Erkrankungen (12,2 % vs. 14,9 %), dabei vorrangig an einem septischen Schock (7,8 % vs. 10,5 %). Hinsichtlich der Rate an fatalen UEs bezogen auf die SOK Herzerkrankungen zeigt sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (12,2 % Placebo vs. 7,0 % LJPC-501).

Es ergeben sich auf Ebene der SOKs und PTs für den vorliegenden Endpunkt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtschau fatale UEs

Für den **Endpunkt fatale UEs** ergibt sich **kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil** von LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie. Die deutlich jedoch nicht signifikant niedrigere Rate an fatalen UEs steht im Einklang mit dem gezeigten Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen: Gesamtrate und SOKs sowie PTs, unabhängig von der Ereignisrate

Der Anteil derjenigen Patienten, die die Therapie aufgrund eines UEs vorzeitig beendet haben, ist in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der LJPC-501-Gruppe (27,8 % vs. 15,8 %). Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, ist bei den mit LJPC-501 behandelten Patienten um 43 % niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 0,567 [95 % KI 0,34, 0,95]; p=0,037). Die unterschiedliche Gesamtrate an UEs, die zum Therapieabbruch führen, wird hauptsächlich durch die sehr deutliche Reduktion an Abbrüchen aufgrund einer Herzerkrankung um 84 % im Behandlungsarm LJPC-501 bedingt (RR 0,155 [95 % KI 0,04, 0,67]; p=0,006). (siehe Abschnitt 4.4.2). Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass die höhere Rate an Therapieabbrüchen unter Placebo durch eine insgesamt schlechtere Verträglichkeit der Standardtherapie im Vergleich zu LJPC-501 erklärt werden kann.

Gesamtschau UEs, die zum Abbruch der Therapie führen

Abgesehen von einem Fall handelt es sich bei allen UEs um schwere, schwerwiegende oder fatale Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben. Dies rechtfertigt eine Zuordnung zu der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen.

Für den **Endpunkt jegliches UE, das zum Therapieabbruch führt**, ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Nutzen von LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie**.

Bei Betrachtung des **Endpunkts Herzerkrankungen, die zum Therapieabbruch führen**, ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Nutzen von LJPC-501** gegenüber der optimierten Standardtherapie.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UEs in Zusammenhang mit einer Arrhythmie einschließlich QT-Verlängerung sowie Ischämie waren *a priori* als UEs von besonderem Interesse vordefiniert. Es handelt sich dabei um bekannte und zu erwartende Nebenwirkungen der Wirkstoffklasse der Vasopressoren [26].

Bei dem Anteil derjenigen Patienten, bei denen mindestens ein UE von besonderem Interesse aufgetreten ist, gibt es zwischen den LJPC-501-behandelten Patienten verglichen mit den Patienten in der Placebo-Gruppe keinen Unterschied (30,7 % vs. 37,4 %, RR 0,821 [95 % KI 0,57, 1,18], $p=0,330$). Die Häufigkeit der vordefinierten, ischämischen Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen ist homogen verteilt (8,8 % LJPC-501 vs. 8,7 % Placebo, RR 1,009 [95 % KI 0,44, 2,33]; $p=1,000$).

Bei Betrachtung der Gesamtraten, der SOKs und jedes einzelnen PTs ergeben sich unabhängig von der Ereignisrate im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

Die Rate an schweren (Grad 3/4) UEs von besonderem Interesse ist zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (RR 1,143 [95 % KI 0,60, 2,18]; $p=0,707$). Bei jeweils 9 Patienten beider Behandlungsgruppen ist mindestens ein schweres (Grad 3/4), kardiales UE von besonderem Interesse aufgetreten (RR 1,009 [95 % KI 0,42, 2,45]; $p=1,000$). Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit schwerer ischämischer UEs (RR 1,345 [95 % KI 0,48, 3,75]; $p=0,595$). Die Rate schwerwiegender UEs von besonderem Interesse ist in beiden Behandlungsgruppen nahezu identisch (RR 1,009 [95 % KI 0,54, 1,88]; $p=1,000$). Dies trifft auch auf schwerwiegende kardiale UEs von besonderem Interesse zu (RR 0,917 [95 % KI 0,41, 2,07]; $p=1,000$). Die Rate schwerwiegender ischämischer UEs von besonderem Interesse war unter Behandlung mit Placebo numerisch niedriger als unter LJPC-501 (RR 1,345 [95 % KI 0,48, 3,75]; $p=0,595$). Bei nur drei Patienten der LJPC-501-Gruppe (2,6 %) sind fatale UEs von besonderem Interesse aufgetreten (jeweils ein Fall von zerebraler Hypoxie, hypoxisch ischämischer Enzephalopathie und ventrikuläre Tachykardie).

Thromboembolische Ereignisse wurden post-hoc als UEs von besonderem Interesse ausgewertet, da Hinweise vorliegen, dass LJPC-501 unter Umständen die Thromboembolie-neigung geringfügig erhöht. Derartige Ereignisse sind bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe nicht signifikant häufiger aufgetreten als in der Kontrollgruppe (12,3 % vs. 5,2 %, RR 2,3538 [0,9374, 5,9101], $p=0,0684$).

Gesamtschau UEs von besonderem Interesse sowie getrennt nach kardialen, ischämischen und thromboembolischen Ereignissen

Für den **Endpunkt UEs von besonderem Interesse** ergibt sich **kein Vorteil oder Nachteil von LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie**. Der Trend hin zu einer besseren kardiovaskulären Verträglichkeit von LJPC-501 setzt sich auch bei dieser Analyse fort.

Subgruppenanalysen

MAP-Ansprechrage

Mit den Analysen bezogen auf das **Subgruppenmerkmal MAP-Ansprechrage** nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate, wurde einer Forderung der europäischen Arzneimittelagentur EMA im Rahmen der Zulassung entsprochen, wodurch diese gerechtfertigt sind. Diese Analyse wurde ebenfalls für die relevante Teilpopulation ausgewertet. Es handelt sich um eine für LJPC-501 klinisch relevante Information, da die Wahrscheinlichkeit zu

überleben bei Patienten, die gut auf LJPC-501 ansprechen, deutlich höher zu sein scheint als unter der Standardtherapie. Da schon kurz nach der Behandlung erkennbar ist, ob der Patient auf die Therapie anspricht oder nicht, ergibt sich schnell eine Einschätzung zur erhöhten Überlebenschance des Patienten

Die Analyse zeigte eine signifikante Interaktion für den **Endpunkt 28-Tage-Mortalität** ($p=0,0002$). Die Effektrichtung ist zwischen den Subgruppen gegenläufig. Bei Betrachtung derjenigen Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, zeigt sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (HR 0,38 [95 % KI 0,21, 0,68]; $p=0,0009$). Bei Anwendung der seitens des IQWiG festgelegten Schwellenwerte ergibt sich ein **Vorteil zugunsten von LJPC-501 bei denjenigen Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, dessen Ausmaß erheblich** ist (oberes 95 % KI $<0,85$ bei der Zielgrößenkategorie Gesamtmortalität). Demgegenüber ist die Überlebensrate nach 28 Tagen bezogen auf die Non-Responder-Subgruppe bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Standardtherapie-Gruppe (HR 1,60 [95 % KI 1,01, 2,54]; $p=0,0437$), dessen Ausmaß gering ist. Der Schwellenwert von 1,00 bei der Zielgrößenkategorie Gesamtmortalität wird dabei nur knapp um 0,01 unterschritten (reziprokes oberes 95 % KI 0,99). Dies liegt wahrscheinlich daran, dass sich bei kleinen Fallzahlen die Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen bei prognostischen Faktoren unterscheiden. Die Fallzahlen der Subgruppen getrennt nach MAP-Ansprechraten unterscheiden sich zwischen den Behandlungsgruppen deutlich und sind gegenläufig (Responder/Non-Responder-Verhältnis 66,6 %/33,3 % bei der LJPC-501-Gruppe und 22,6 %/77,4 % bei der Kontrollgruppe).

Akutes Nierenversagen

Bei Betrachtung des **Subgruppenmerkmals akutes Nierenversagen** (post-hoc), das eine Nierenersatztherapie erforderlich macht, zeigen sich bei den Endpunkten **28-Tage-Mortalität, jegliches fatale UE und jegliches UE, das zum Abbruch der Therapie führt**, signifikante Interaktionseffekte ($p<0,05$). Bei Patienten mit akutem Nierenversagen ergibt sich für den Endpunkt 28-Tage-Mortalität ein HR [95 % KI] von 0,46 ([0,25, 0,85] $p=0,0103$), für den Endpunkt fatale UEs ein OR [95 % KI] von 0,29 ([0,12, 0,75]; $p=0,0090$) und für den Endpunkt UEs, die zum Therapieabbruch führen ein OR von 0,27 ([0,09, 0,76]; $p=0,0109$) zugunsten von LJPC-501. Der Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie ist unter Einsatz der seitens des IQWiG festgelegten Schwellenwerte für den **Endpunkt 28-Tages-Mortalität und für den Endpunkt fatale UEs jeweils erheblich** und für den **Endpunkt UEs, die zum Therapieabbruch führen, beträchtlich**. Bei den Patienten, die kein akutes Nierenversagen entwickelt haben, zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass sich bei diesem Subkollektiv kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Nutzen oder Schaden von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie ergibt. Somit liegt formal eine qualitative Interaktion vor. Da sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal akutes Nierenversagen über mehrere Endpunkte hinweg zeigt bzw. bei dem Endpunkt künstliche Beatmung andeutet (siehe Abschnitt 4.4.2) und der Effekt biologisch

plausibel ist, ist nicht auszuschließen, dass es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation durch das Merkmal akutes Nierenversagen handelt.

Bei den übrigen beobachteten Unterschieden in einzelnen Subgruppen lassen sich keine nachvollziehbaren Muster erkennen, welche die Annahme erlauben, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von der Therapie mit LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie profitieren.

Gesamtschau der Subgruppenanalysen

Bei den Merkmalen MAP-Ansprechrage und akutes Nierenversagen zeigt sich für den Endpunkt 28-Tage-Mortalität ein erheblicher Vorteil zugunsten von LJPC-501 und bei denjenigen, die nicht auf LJPC-501 ansprechen, eine unter Umständen geringfügig erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Standardtherapie. Ansonsten ergeben sich aus den Subgruppenanalysen keine Anhaltspunkte, dass bestimmte Subgruppen mehr oder weniger von LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie profitieren.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse der ATHOS-3-Studie sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: 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 ≤ KIo ≤ 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 KIo <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 ≤ KIo < 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 ≤ KIo < 0,95 Höherer Nutzen, Ausmaß: Erheblich

Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo vs. LJPC-501 Effektschätzer [95% KI] p-Wert⁵ Wahrscheinlichkeit¹	Ableitung des Ausmaßes
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		
SOK Herzerkrankungen	RR 0,667 [0,48, 0,92] p=0,015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zielgrößenkategorie: Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Nebenwirkungen 0,90 < KI ₀ 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 < KI ₀ < 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 KI ₀ < 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 < KI ₀ < 0,90 Geringerer Schaden, Ausmaß: Beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo vs. LJPC-501 Effektschätzer [95% KI] p-Wert ⁵ Wahrscheinlichkeit ¹	Ableitung des Ausmaßes
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
<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, 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>⁵ Signifikante Ergebnisse nach Ausschluss toxisch-septischer UEs sind in der Tabelle nicht dargestellt, da die Gesamtraten als übergeordnete Kategorie eingestuft und zur Nutzenbewertung herangezogen werden (siehe Tabelle 4-111).</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> <p>Quelle: Zusatzanalysen [20]</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von LJPC-501 ist neben der statistischen Signifikanz zu berücksichtigen, dass es sich bei dem Katecholamin-refraktären Schock um eine der schwersten Erkrankungen im Intensivbereich mit einer nach wie vor hohen Sterblichkeit handelt. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Sterblichkeit von Patienten mit vasodilatatorischem (distributivem) Schock, die schlecht oder nicht mehr auf die

vasopressorische Therapie ansprechen, umso größer ist, je höher die Anzahl konventioneller Vasopressoren oder deren Dosis ist. Die Krankenhaussterblichkeit kann auf über 90 % ansteigen, wenn die Patienten drei Vasopressoren oder 90 µg/min Noradrenalin ausgedrückt als Äquivalenzdosis erhalten [27]. Selbst bei Patienten, die Noradrenalin oder Dopamin in noch vergleichsweise niedrigen Dosen über 0,1 bzw. 20 µg/kg/min erhalten, beträgt die Mortalität 65 % [11]. Diese Daten zeigen, wie gravierend die Katecholamin-resistente Hypotonie ist und dass sie bis heute eine der tödlichsten Diagnosen im stationären Bereich darstellt. 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 [27]. Hinsichtlich der auch in Deutschland empfohlenen Zweitlinientherapien ist zu berücksichtigen, dass Adrenalin als Katecholamin dieselbe Toxizität aufweist wie Noradrenalin als Mittel der ersten Wahl und die Wirkung von Vasopressin erst verzögert einsetzt [28], was in einer Notfallsituation ungünstig ist. 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. Aus Sicht von Intensivmedizinern bedeutet eine rasche Stabilisierung des Blutdrucks bei Patienten mit refraktärem Schock einen entscheidenden therapielevanten Nutzen.

In Tabelle 4-3 sind die positiven und negativen Effekte von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie einander gegenübergestellt.

Tabelle 4-3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie bei der relevanten Teilpopulation im gegenständlichen Anwendungsgebiet

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Hinweis für einen höheren Nutzen – Ausmaß: Gering • Subgruppe MAP-Responder: Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: Erheblich • Subgruppe mit akutem Nierenversagen: Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: Erheblich 	<ul style="list-style-type: none"> • Subgruppe kein MAP-Responder: Hinweis für einen höheren Schaden, Ausmaß: Gering
<p>Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MAP-Ansprechrates nach 3 Stunden (primärer Endpunkt): Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: Erheblich 	-

<ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit akutem Nierenversagen, bei denen die Nierenersatztherapie abgesetzt werden konnte: Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: Erheblich 	
<p>Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UEs, die zum Therapieabbruch führen: Hinweis für einen höheren Nutzen – Ausmaß: Gering • UEs, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe mit akutem Nierenversagen: Hinweis für einen höheren Nutzen – Ausmaß: Beträchtlich • Fatale UEs, Subgruppe mit akutem Nierenversagen: Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: Erheblich • SOK Herzerkrankungen, die zum Therapieabbruch führen: Hinweis für einen höheren Nutzen – Ausmaß: Erheblich 	<p>Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PT Tiefe Venenthrombosen: Hinweis für einen größeren Schaden – Ausmaß: Nicht quantifizierbar
<p>MAP: Mittlerer, arterieller Druck (mean arterial pressure). SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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. Die 28-Tage-Mortalität wird durch LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie allerdings um 30 % reduziert. Noradrenalin ist bei distributivem (septischem) Schock nach Versagen der Flüssigkeitstherapie weltweit die blutdrucksteigernde Therapie der Wahl [9], hohe Katecholamindosen sind jedoch toxisch und mit einer erhöhten Mortalität verbunden [11, 29]. Daher werden Kombinationen aus Katecholaminen und Nicht-Katecholaminen zunehmend eingesetzt, um einerseits die Vorteile eines zweiten Vasopressors zu nutzen und andererseits die Katecholamin-bedingten Nebenwirkungen zu reduzieren [29]. Diese Strategie wird seitens der „Surviving Sepsis Campaign“ bei septischem Schock gestützt [10]. Bislang konnte für keinen der verfügbaren konventionellen Vasopressoren ein Überlebensvorteil nachgewiesen werden, ausgenommen Noradrenalin vs. Dopamin zum Nachteil von Dopamin [30]. Eine jüngst veröffentlichte Meta-Analyse verbunden mit einem systematischem Review konnte basierend auf den Ergebnissen randomisierter Studien bei Patienten mit distributivem Schock einen geringen aber signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Noradrenalin in Kombination mit Vasopressin gegenüber Noradrenalin allein zeigen [31]. Nach Post-hoc-Analysen der Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mit denen eine Vorgabe des Ausschusses für Humanarzneimittel umgesetzt wurde, konnte die Noradrenalin-Äquivalenzdosis innerhalb von

24 Stunden bei etwa 70 % der Patienten der LJPC-501-Gruppe und etwa 50 % der Patienten der Placebogruppe um mindestens die Hälfte reduziert werden. Bei den mit LJPC-501 behandelten Patienten war die 28-Tage-Mortalität erheblich niedriger im Vergleich zu denjenigen Patienten der Placebogruppe (HR 0,330 [95 % KI 0,201, 0,543], $p=0,0000$). Bei den Patienten der Placebogruppe war der Effekt zwischen den Subgruppen gleichgerichtet und ebenfalls signifikant [32]. Diese Ergebnisse stützen in ihrer Gesamtheit die Strategie, Katecholamine mit Nicht-Katecholaminen zu kombinieren, um dadurch konventionelle Vasopressoren oder Katecholamine einzusparen. Der in der ATHOS-3-Studie gezeigte Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 in Kombination mit konventionellen Vasopressoren in oftmals niedrigeren Dosen ist somit plausibel.

Des Weiteren liegen deutliche Hinweise vor, dass Patienten mit akutem Nierenversagen, die eine Nierenersatztherapie benötigen, unter Therapie mit LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie einen Überlebensvorteil haben.

Aufgrund dieser bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich bei der Nutzenkategorie **Mortalität** ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen zum Vorteil von LJPC-501** für die Gesamtpopulation.

Es liegen zahlreiche Untersuchungen vor, die belegen, dass niedrige MAP-Werte prognostisch sehr ungünstig sind, selbst wenn die hypotonen Phasen nur kurz andauern, und die Prognose umso schlechter ist, je niedriger der MAP und je länger die Hypotonie anhält (Abschnitt 4.5.4). Hohe Katecholamindosen sind, wie bereits oben dargelegt, ebenfalls prognostisch sehr ungünstig und bei Schockpatienten, die auf hohe Dosen angewiesen sind, kann die Krankenhaussterblichkeit auf bis zu 94 % ansteigen [11]. Daher ist der primäre Endpunkt MAP-Ansprechrate ohne Erhöhung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis während der ersten drei Stunden klinisch relevant. Hier zeigt sich über alle Analysen hinweg ein hochsignifikanter Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Im weiteren Verlauf der Behandlung unterscheidet sich der MAP von einzelnen Zeitpunkten abgesehen nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Der Zusammenhang zwischen niedrigem MAP und Mortalität ist bekannt, wurde jedoch für Angiotensin II nicht explizit als Surrogat validiert. Daher ist der Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der Vergleichstherapie für die Nutzenkategorie Mortalität bezogen auf das Surrogat MAP-Ansprechrate nicht bewertbar, so dass der MAP aufgrund seiner Relevanz für die Therapie der Patienten mit septischem Schock in der Nutzenkategorie Morbidität abgebildet wird. Es ist belegt, dass die hämodynamische Stabilisierung bei Patienten mit refraktärem, distributivem Schock eines der wichtigsten Therapieziele ist, um die Gewebepfusion aufrecht zu erhalten und dadurch Organschäden zu vermeiden oder abzuschwächen.

Auch die Subgruppenanalysen hinsichtlich der Patienten, die innerhalb von drei Stunden auf die Therapie angesprochen haben (MAP-Responder), stützen die Bedeutung des MAP für das Überleben der Patienten. Bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie betrifft dies die Patienten der LJPC-501- jedoch nicht diejenigen der Placebogruppe. **Patienten, die auf die Therapie mit LJPC-501 angesprochen haben**, haben im Vergleich zur Standardtherapie einen

erheblichen Überlebensvorteil, während sich bei denjenigen, die nicht auf LJPC-501 ansprechen, ein höheres Mortalitätsrisiko zeigt. Zudem ergibt sich bei den **Patienten mit akutem Nierenversagen ein erheblicher Zusatznutzen** gegenüber der optimierten Standardtherapie.

Morbidität

Bei Betrachtung des primären Endpunktes MAP-Ansprechrates zeigt sich über alle Analysen hinweg ein hochsignifikanter Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Zahlreiche Studien belegen, dass niedrige MAP-Werte die Prognose der Patienten deutlich verschlechtern, selbst wenn die hypotonen Phasen nur kurz andauern (Abschnitt 4.5.4). 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-Ansprechrates ohne Erhöhung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis während der ersten drei Stunden. Dementsprechend hat der G-BA die Erhöhung bzw. Stabilisierung eines kritisch erniedrigten MAP in der potenziell lebensbedrohlichen klinischen Situation des distributiven Schocks als Therapieziel und klinisch bedeutsamen Parameter eingestuft [2].

Bei Betrachtung des Endpunktes Änderung des kardialen SOFA zeigen sich positive Effekte zum Vorteil von LJPC-501, die bei der vordefinierten Sensitivitätsanalyse zum Vorteil von LJPC-501 signifikant sind. Da bereits kleine Änderungen des SOFA und insbesondere des kardialen SOFA einen großen Einfluss auf die Sterblichkeit haben (Abschnitt 4.5.4) [33], ist dennoch nicht auszuschließen, dass der beobachtete, relativ kleine Effekt von LJPC-501 zu dem längeren Überleben der Patienten der LJPC-501-Gruppe beigetragen haben könnte. Nach 48 Stunden hatten mehr Patienten der LJPC-501-Gruppe im Vergleich mit der Placebogruppe einen normalen MAP von mindestens 70 mmHg (kardialer SOFA = 0 Punkte) und waren nicht mehr länger auf konventionelle Vasopressoren angewiesen (32,5 % vs. 18,3 %). Die Ergebnisse zum Endpunkt kardialer SOFA-Score stützen somit das Ergebnis zum Endpunkt Mortalität und deuten auf einen Vorteil zugunsten von LJPC-501 hin.

Nach den vorliegenden Ergebnissen ist LJPC-501 der optimierten Standardtherapie hinsichtlich der übrigen, durch das SOFA erfassten Organsysteme gleichwertig, d. h. LJPC-501 hat bei vermutlich kardioprotektiver Wirkung keinen nachweislich negativen Effekt auf eines der anderen Organsysteme bzw. einen positiven Effekt bei Patienten mit akutem Nierenversagen.

Bei Betrachtung der Endpunkte Dauer der künstlichen Beatmung sowie Verweildauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Beschränkt auf **Patienten mit akutem Nierenversagen**, die einer Nierenersatztherapie bedürfen, zeigt sich ein signifikanter Nutzen zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie, dessen Ausmaß nach den seitens des IQWiG festgelegten Schwellenwerten **erheblich** ist.

In der Gesamtschau zeigt sich beim primären Endpunkt **MAP-Ansprechrates ein erheblicher Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie**. Zudem zeigen sich

ebenfalls Vorteile von LJPC-501 beim SOFA das Herzkreislaufsystem betreffend sowie bei Patienten mit akutem Nierenversagen. Bei dem Endpunkt **Zeitraum bis zum Absetzen der Nierenersatztherapie zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen** von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. LJPC-501 wirkt sich auf keinen der untersuchten Endpunkte zur Morbidität nachteilig aus. In der Nutzenkategorie **Morbidität** ergibt sich 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, sodass die Rate an Nebenwirkungen erwartungsgemäß hoch war. Diese 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.

Insgesamt deutet sich eine bessere Verträglichkeit von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie an, die bei Betrachtung der Gesamtraten im direkten Vergleich mit der Standardtherapie allerdings häufig nicht das Signifikanzniveau erreicht.

Bei Betrachtung der Zielgrößenkategorie **Sicherheit und Verträglichkeit** zeigen sich sowohl Vor- als auch Nachteile, wobei die Vorteile deutlich überwiegen. 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**. Es zeigt sich über alle Analysen hinweg konsistent ein Trend hin zu weniger Herzerkrankungen zum Vorteil von LJPC-501. Die niedrigere Rate an Herzerkrankungen steht im Einklang mit der besseren hämodynamischen Stabilisierung der Patienten unter LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, die sich sowohl bei dem primären Endpunkt MAP-Ansprechrates ohne Dosiserhöhung der konventionellen Vasopressoren als auch der SOFA-Skala das Herzkreislaufsystem betreffend zeigt. 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 Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie bei dem Endpunkt UEs, die zum Therapieabbruch führen, bleibt erhalten, wenn Ereignisse in Zusammenhang mit der Grunderkrankung unberücksichtigt bleiben (UEs in Zusammenhang

mit einem toxisch-septischen Schock). Der Vorteil zugunsten von LJPC-501 hinsichtlich der Rate an UEs, die zum Therapieabbruch führen, lässt sich als **geringer Nutzen gegenüber der optimierten Standardtherapie** bewerten. Auch wenn sich die Therapieabbrüche auf das Placebo und nicht die Standardtherapie selbst beziehen, bildet der Endpunkt die insgesamt schlechtere Verträglichkeit der Standardtherapie im Vergleich zu LJPC-501 ab und stützt damit die positiven Ergebnisse der anderen Sicherheitsanalysen zum Vorteil von LJPC-501.

Zusammenfassend sind in der Studie ATHOS-3 Vorteile von LJPC-501 im Hinblick auf SOK Herzerkrankungen und Therapieabbrüchen, besonders in Folge von Herzerkrankungen, gegenüber der Optimierten Standardtherapie zu verzeichnen. Einmal abgesehen von Einzelereignissen, die im Rahmen klinischer Studien üblich sind, sind keine für die Wirkstoffklasse unerwarteten UEs aufgetreten. Erwartungsgemäß handelt es sich meist um Herzerkrankungen, insbesondere Vorhofflimmern. Das Thromboserisiko wird durch entsprechende Empfehlungen in der Fachinformation minimiert und eine Thromboseprophylaxe gehört im Intensivbereich ohnehin zum selbstverständlichen Standard. Andere der häufigen UEs standen mit der Grunderkrankung in Zusammenhang wie z. B. Infektionen und Multiorganversagen. Alle diese Nebenwirkungen sind den Fachärzten, die LJPC-501 einsetzen, bekannt und das Sicherheitsprofil von LJPC-501 ist daher gut auf den deutschen Behandlungsalltag übertragbar.

Bei Betrachtung der Nutzenkategorie **Sicherheit und Verträglichkeit** besteht der Vorteil von LJPC-501 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führen. Diese werden der Zielgrößenkategorie schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet. Aufgrund dieser bisher nicht erreichten, moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich ein **Hinweis für einen höheren Nutzen von LJPC-501** gegenüber der optimierten Standardtherapie, dessen **Ausmaß bei den UEs, die zum Therapieabbruch führen gering** und bei den **Patienten mit akutem Nierenversagen beträchtlich** ist.

Fazit zum Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie

Zusammengefasst ergeben sich aus dem direkten Vergleich von LJPC-501 mit der optimierten Standardtherapie in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation klinisch relevante Vorteile der LJPC-501-Therapie. Bezogen auf den Endpunkt **Mortalität** ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von LJPC-501**. Besonders bei den Patienten, die auf die Therapie mit LJPC-501 ansprechen (MAP-Responder), zeigt sich im Hinblick auf das Gesamtüberleben ein **erheblicher Zusatznutzen** von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Des Weiteren liegen Hinweise vor, dass Patienten mit **akutem Nierenversagen einen erheblichen Zusatznutzen von der Therapie mit LJPC-501** haben und LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie die Überlebenschancen dieses Patientenkollektivs signifikant erhöht.

Bezogen auf den primären **Morbiditätsendpunkt MAP-Ansprechrates**, der ein entscheidendes Therapieziel darstellt, zeigt sich ein **erheblicher Zusatznutzen von LJPC-501**

gegenüber der Standardtherapie. Hinzu kommt, dass auch beim kardialen SOFA-Score positive Effekte von LJPC-501 zu verzeichnen sind.

Hinsichtlich des Endpunkts **Therapieabbrüche infolge von Nebenwirkungen** ergibt sich ein Hinweis für einen höheren Nutzen von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie, dessen **Ausmaß gering** ist. Betrachtet man die **Patienten mit akutem Nierenversagen** zeigt sich bei den **UEs, die zum Therapieabbruch führen, ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von LJPC-501** gegenüber der Standardtherapie und bei den **fatalen UEs ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.** Diesen Vorteil findet man ebenfalls bei den **SOK Herzerkrankungen, die zum Therapieabbruch führen.** Hier zeigt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501** gegenüber der Standardtherapie.

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

Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher ergeben sich keine Einschränkungen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Angiotensin II (Giapreza[®], LJPC-501) ist angezeigt zur 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. Modul 4 beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Giapreza[®] im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Patientenpopulation

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 [4]. In Fachkreisen besteht weiterhin kein Konsens hinsichtlich der Definition des Therapie-refraktären Schocks und in Studien werden verschiedene Kriterien eingesetzt [11]. An der zulassungsrelevanten ATHOS-3-Studie nahmen Patienten mit einem sogenannten distributiven, High-Output-Schock bei Katecholamin-refraktärer Hypotonie teil. Als Katecholamin-refraktär galten dabei diejenigen

Patienten, deren Vasopressor-Gesamtbedarf über mindestens sechs und höchstens 48 Stunden vor Beginn der Studieninfusionen trotz Volumensubstitution 0,2 µg/kg/min überstieg, ausgedrückt als Noradrenalin-Äquivalenzdosis. Ein arterieller Zieldruck zwischen 55 und 70 mmHg war als eines der Einschlusskriterien definiert [18].

Intervention

Bei der Intervention handelt es sich um Angiotensin II, einen endogenen Vasopressor, der im Schockzustand durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System freigesetzt wird [34]. Angiotensin II ist ein körpereigenes Peptidhormon, das durch das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE) aus Angiotensin I gebildet wird [35]. LJPC-501 ist ein synthetisches Octapeptid, dessen Aminosäuresequenz mit derjenigen des humanen, endogenen Angiotensin II identisch ist. Die in der zulassungsrelevanten ATHOS-3-Studie verabreichten Dosierungen entsprechen den zugelassenen und in der Fachinformation von Giapreza® beschriebenen Dosierungen [4]. Mehr als 80 % der Studienteilnehmer haben LJPC-501 in zulassungskonformer Dosierung erhalten.

Vergleichstherapie

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für das vorliegende Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patienten mit septischem oder anderem distributiven Schock, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie, Gabe von Katecholaminen und anderen Vasopressoren hypotensiv bleiben, die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt (Beratungsgespräch gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenverordnung am 28. Februar 2019, Vorgangsnummer 2018-B-274) [2]:

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.

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. Zudem benennt der G-BA zur Behandlung im Anwendungsgebiet des anaphylaktischen-, septischen- und neurogenen Schocks folgende Arzneimittel als geeignet: Norepinephrin, Dopamin, Epinephrin, Argipressin, Dexamethason-dihydrogenphosphat-Dinatrium, Dimetindenmaleat und Triamcinolon-actetonid [2]. Bei dem vorgenannten Wirkstoff Argipressin handelt es sich um ein synthetisches Peptid des Vasopressins [36]. Grundvoraussetzung ist dabei, dass die Studienteilnehmer optimal intensivmedizinisch versorgt werden, sofern dies medizinisch erforderlich ist. Es ist darzulegen, dass gegebenenfalls noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind [2].

Bei dem Katecholamin-refraktären Schock handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Notfallsituation mit hoher Sterblichkeit [11], in der die Notärzte und Intensivmediziner grundsätzlich alle Therapieoptionen ausschöpfen, um den Patienten optimal zu versorgen und dadurch schwere Folgeschäden zu verhindern und unter Umständen das Leben des Patienten zu

retten. Die deutsche S3-Leitlinie Sepsis empfiehlt bei septischem Schock eine anfängliche und insgesamt zurückhaltende Flüssigkeitssubstitution und Noradrenalin als Vasopressor der ersten Wahl. Falls Noradrenalin allein nicht ausreicht, um den Zielblutdruck zu erreichen, sollten Vasopressin oder Adrenalin ergänzt werden [9].

Endpunkte

Laut § 35 Absatz 1 5 SGB V und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [37] sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu berücksichtigen.

Laut G-BA sind folgende Endpunkte in der vorliegenden Indikation patientenrelevant [2]:

- Mortalität: Gesamtüberleben
- Morbidität:
 - Arterieller Mitteldruck (MAP)
 - Einzel- und Begleitsymptome (z. B. Fieber, Schmerzen, motorische Funktion, verbale Kommunikation)
 - Notwendigkeit und Dauer der künstlichen Beatmung
 - Dauer der Intensivbehandlung
 - Aktivitäten des täglichen Lebens
- (Gesundheitsbezogene) Lebensqualität unter Verwendung eines krankheitsspezifischen sowie eines generischen Fragebogens (bevorzugt SF-36)
- Nebenwirkungen

Studientyp

Um die bestverfügbare Evidenz abzubilden, werden zur Beantwortung der Fragestellung nur randomisierte kontrollierte Studien (RCTs, Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die methodische Qualität der Studien wird anhand ihres Verzerrungspotenzials überprüft.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/

einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu identifizieren, die grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Es wird ausschließlich nach RCTs gesucht, die einen direkten Vergleich mit der zVT ermöglichen. Auf eine Suche nach Studien für einen indirekten Vergleich wird daher verzichtet. Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind wie folgt definiert und begründet.

Patientenpopulation

Die zur Beantwortung der Fragestellung relevante Patientenpopulation umfasst Erwachsene 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 (refraktäre Hypotonie) und gemäß Zulassung in Frage kommen [4].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist humanes Angiotensin II in Form von LJPC-501 (Giapreza®). LJPC-501 ist ein synthetisches Octapeptid, dessen Aminosäuresequenz mit derjenigen des humanen, endogenen Angiotensin II identisch ist. Studien mit anderen Angiotensin II-Formulierungen, unterschiedlicher Aminosäuresequenz und/oder Angiotensin II-Produkten unbekannter Herkunft oder Struktur werden zur Beantwortung der Fragestellung nicht herangezogen. Hierzu zählt beispielsweise Hypertensin®, ein Angiotensin-II-Derivat bovinen Ursprungs, welches an Position 5 die Aminosäure Valin anstelle von Isoleucin in humanem Angiotensin II bzw. LJPC-501 enthält (Val5-Angiotensin II-Amid) [38]. Hypertensin® war in mehreren europäischen Ländern zur Behandlung von Schock und Kreislaufkollaps zugelassen, wird aber nicht mehr vermarktet. Da es auch nicht die gleiche Indikation besitzt, kommt es daher als Intervention nicht in Frage. Hypertensin® wurde in Deutschland im Jahr 1992 vom Markt genommen. Nach Einschätzung der EMA sind bovines Angiotensin II (Val5-angiotensin II) sowie Hypertensin® infolge der unterschiedlichen Aminosäuresequenz chemisch nicht identisch mit LJPC-501 (siehe Tabelle 4-4) [24]. Es werden daher ausschließlich Studien berücksichtigt, in denen die Intervention nachweislich mit humanem Angiotensin II chemisch identisch ist. Bei bovinem Angiotensin II und den in älteren Studien eingesetzten Formulierungen kommt das Problem hinzu, dass diese vermutlich nicht heutigen Qualitätsstandards entsprechen z. B. in Bezug auf Verunreinigungen.

Tabelle 4-4: Aminosäuresequenz von Angiotensin II in LJPC-501 (Ile⁵-Angiotensin II), Ile⁵-Angiotensin II (Bachem), Hypertensin[®] (Val⁵-Angiotensin II-Amid) und bovinem Angiotensin II (Val⁵-Angiotensin II)

Produkt	Aminosäuresequenz	Bezeichnung
LJPC-501 ¹	Asp ¹ -Arg-Val-Tyr-Ile ⁵ -His-Pro-Phe	Ile5-Angiotensin II
Ile5-Angiotensin II (Bachem)	Asp ¹ -Arg-Val-Tyr-Ile ⁵ -His-Pro-Phe	Ile5-Angiotensin II
Hypertensin [®]	Asn ¹ -Arg-Val-Tyr-Val ⁵ -His-Pro-Phe	Val5-Angiotensin II-Amid
Bovin	Asp ¹ -Arg-Val-Tyr-Val ⁵ -His-Pro-Phe	Val5-Angiotensin II

¹ LJPC-501 ist mit dem endogenen, menschlichen Angiotensin II identisch.
 Asn: Asparagin, Asn1: Asparagin in Position 1, Asp: Asparaginsäure, Asp1: Asparaginsäure in Position 1, His: Histidin, Ile: Isoleucin, Ile5: Isoleucin in Position 5, Phe: Phenylalanin, Pro: Prolin, Tyr: Tyrosin, Val: Valin, Val5: Valin in Position 5
 Quelle: Europäischer Beurteilungsbericht Giapreza[®] Abschnitt 2.3.1 [24]

Es werden Studien berücksichtigt, in denen die verabreichten LJPC-501-Dosierungen den zugelassenen und in der Fachinformation von Giapreza[®] angegebenen Dosierungen entsprechen [4]. Die in der Fachinformation empfohlene Anfangsdosis von Giapreza[®] beträgt 20 ng/kg pro Minute. Nach Einleitung der Infusion kann die Dosis nach Bedarf in bis zu 5-minütigen Abständen in Schritten von bis zu 15 ng/kg pro Minute titriert werden, je nach Zustand und MAP des Patienten. Bei vorübergehender Hypertonie muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Für schwerkranke Patienten beträgt der übliche MAP 65-75 mmHg. Während der ersten drei Stunden der Behandlung sind 80 ng/kg pro Minute gemäß Fachinformation nicht zu überschreiten. Die Erhaltungsdosis sollte nicht über 40 ng/kg pro Minute liegen. Es können niedrige Dosen von bis zu 1,25 ng/kg pro Minute angewendet werden [4].

Laut Fachinformation von Giapreza[®] sollte die Behandlung abgesetzt werden, nachdem sich der zugrunde liegende Schock hinreichend gebessert hat [4]. Zur Behandlung der Hypotonie infolge eines Schocks sind oftmals sehr hohe Katecholamindosen erforderlich, was zu schweren Nebenwirkungen führen kann, insbesondere Herzerkrankungen aber auch andere [29]. Hohe Katecholamindosen sind mit einer untragbar hohen Mortalität von teils 80 % und mehr assoziiert [11]. Um dem entgegenzuwirken ist eine Strategie, Katecholamine mit Nicht-Katecholaminen wie Vasopressin oder Angiotensin II zu kombinieren und zwar bereits bevor toxische Katecholamindosen erreicht werden [29]. Diese Strategie wird seitens der „Surviving Sepsis Campaign“ empfohlen [10]. Zudem hat die Therapie mit Giapreza[®] stets patientenindividuell je nach Ansprechen zu erfolgen. Aus diesen Gründen werden Studien mit nur sehr kurzer Behandlungsdauer ausgeschlossen. Eingeschlossen werden Studien ohne Einschränkung der Behandlungsdauer und Studien, bei denen die Patienten mindestens über bis zu 48 Stunden mit Angiotensin II bzw. LJPC-501 behandelt werden konnten. In der Zulassungsstudie ATHOS-3 erhielten die Patienten LJPC-501 durchschnittlich über 48 Stunden [18].

Vergleichstherapie

Der G-BA hat im Beratungsgespräch am 28.02.2019 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, eine „optimierte Standardtherapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt. Laut G-BA kann zum Zwecke der Verblindung auch Placebo (im Vergleichsarm) gegeben werden, wenn im Vergleichsarm eine optimierte Standardtherapie angeboten wird [2]. Der pharmazeutische Unternehmer folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und zeigt Daten für einen Vergleich mit der optimierten Standardtherapie, die aus Volumensubstitution, der Gabe von Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor, sowie falls angezeigt einer antimikrobiellen Therapie, besteht. Gemäß der S3-Leitlinie Sepsis sollte bei Patienten mit septischem Schock, falls Noradrenalin als Erstlinientherapie nicht ausreicht (refraktäre Hypotonie), um den Zielblutdruck zu erreichen, Vasopressin oder Adrenalin ergänzt werden [9]. Demnach besteht die Behandlung im gegenständlichen Anwendungsgebiet bei Patienten mit Schock und Therapie-refraktärer Hypotonie aus der Gabe von mindestens zwei Vasopressoren als blutdrucksteigernde Standardtherapie. Zusätzliche Informationen zur optimierten Standardtherapie im gegenständlichen Anwendungsgebiet finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Endpunkte

Laut AMNutzenV § 2 Abs. 3 und 5. Kapitel, 3. § 3 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [37] sind zur Bewertung des Zusatznutzens insbesondere patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität zu berücksichtigen. Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, welcher sich einer der genannten Kategorien zuordnen lässt, sollte in den zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogenen Studien erhoben worden sein.

Die Patientenrelevanz und Validität der berichteten Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt.

Studientyp

Randomisierte klinische Studien sind, vorausgesetzt sie werden methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sofern Studien dieser Güte zur Beantwortung der gegenständlichen Fragestellung vorliegen, werden zur Bestimmung des Zusatznutzens Studien geringerer Evidenzstufe ausgeschlossen.

Studiendauer

Die Studiendauer wird nicht als einschränkendes Kriterium zur Auswahl der Studien herangezogen.

Publikationstyp

Es werden Vollpublikationen oder Berichte von Studien wie z. B. Studienregistereinträge berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben. Ausgeschlossen werden Kongressabstracts, Poster, Übersichtsartikel und andere Publikationen, auf deren Basis eine Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich ist.

Es werden abgeschlossene oder laufende Studien mit vorliegenden Ergebnissen berücksichtigt.

Tabelle 4-5 gibt eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien mit Begründung für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	E1 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	A1 Studienpopulation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend	Konsistenz der Studienpopulation mit dem gemäß Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiet [4]
Intervention	E2 Die Intervention ist LJPC-501 (Giapreza®).	A2 Abweichende Intervention	Die Fragestellung bezieht sich auf die Intervention LJPC-501 bzw. humanes Angiotensin II.
Dosierung	E3 Dosierung von LJPC-501 entspricht der in der Fachinformation angegebenen Dosierung; intravenöse Verabreichung [4]	A3 Abweichende Dosierung oder Anwendungsart	Konsistenz der Dosierung mit der Fachinformation von Giapreza® [4]
	E4 Dauer der Anwendung von LJPC-501 über mindestens bis zu 48 Stunden	A4 Abweichende Anwendungsdauer	Konsistenz mit der Fachinformation von Giapreza®; Behandlung bis sich der zugrunde liegende Schock hinreichend gebessert hat [4]; Untersuchung des Katecholamin-Einspareffekts [29]
Vergleichstherapie	E5 Optimierte Standardtherapie bestehend aus mindestens zwei Vasopressoren und optimale Begleittherapie	A5 Abweichende Vergleichstherapie	Es handelt sich dabei aus Sicht des pU um die zVT gemäß Beratungsgespräch am 28.02.2019 [2]
Endpunkte	E6 Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit und Verträglichkeit	A6 Es werden keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berichtet.	Die genannten Endpunkte entsprechen den Vorgaben von § 2 Abs. 3 AMNutzenV und 5. Kapitel, § 3 Verfo des G-BA

Kriterium	Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		Begründung
Studiendesign	E7	Prospektive, randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	A7	Studien geringerer Evidenzstufe	RCT stellen den Studientyp mit der höchsten Evidenzstufe und geringsten Ergebnisunsicherheit dar.
Studiendauer		Keine Einschränkung		-	Entfällt
Publikationstyp	E8	Vollpublikationen oder Berichte, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen	A8	Keine Primärpublikation, Übersichtsartikel, Abstracts oder Poster, die keine Einschätzung der Studienergebnisse erlauben Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse	Siehe Abschnitt 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerFO G-BA
<p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, LJPC-501: Experimenteller Code von Giapreza[®], PhU: Pharmazeutischer Unternehmer, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), AMNutzV: Arzneimittelnutzen-Verordnung, Sozialgesetzbuch, Fünftes Buch, VerFO: Verfahrensordnung, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Giapreza® wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt. Vorausgesetzt es werden direkt vergleichende RCTs mit der zVT identifiziert, wird auf eine Literaturrecherche für indirekte Vergleiche verzichtet.

Für jede Datenbank wird eine adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die Suchstrategie ist jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCTs wird der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter verwendet [39, 40]. In der Cochrane-Datenbank werden nur die beiden Blöcke Intervention und Indikation miteinander verknüpft. Eine Einschränkung auf einen Studientyp findet dabei nicht statt. Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache oder des Publikationsdatums vorgenommen.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-A\Anhang-4-A sind die RIS-Dateien zur bibliografischen Literaturrecherche abgelegt. Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

- M4A_Cochrane_Anhang_4-A1 (Zitate, die bei der Suche am 19.05.2021 in der Datenbank Cochrane identifiziert wurden.)
- M4A_Medline_Embase_Anhang_4-A1 (Zitate, die bei der Suche am 19.05.2021 in der Datenbank ProQuest identifiziert wurden.)

Die jeweiligen Suchstrategien sind Anhang 4-A und die Ergebnisse der Literaturrecherchen in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Studien für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung werden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; <http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>), und das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und noch laufenden Studien mit der Intervention LJPC-501 (Angiotensin II) durchsucht. Es wird für jede(s) Studienregister / Studienergebnisdatenbank eine adaptierte Suchstrategie entwickelt. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

Im Verzeichnis Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Infobeschaffung\Anhang-4-B\Anhang-4-B sind die RIS-Dateien zur Studienregisterrecherche abgelegt. Für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel:

- M4A_clinicaltrials.gov_Anhang_4-B1 (alle Zitate, die bei der Suche am 10.05.2021 in der Datenbank [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) identifiziert wurden)
- M4A_EU-CTR_Anhang_4-B1 (alle Zitate, die bei der Suche am 10.05.2021 in der Datenbank EU Clinical Trials Register identifiziert wurden)
- M4A_WHO ICTRP_Anhang_4-B1 (alle Zitate, die bei der Suche am 12.05.2021 in der Datenbank WHO ICTRP identifiziert wurden.)

Das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA; <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) und das Suchportal des PharmNet.Bund für klinische Prüfungen (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) werden nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien mit LJPC-501 durchsucht, die über die bibliographische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert wurden. Die Datenbank AMIS wurde mit Wirkung zum 19.03.2020 durch die Datenbank AmAnDa und die Rechercheoberfläche AMIce ersetzt (<https://portal.dimdi.de/amgui-off/am/search.xhtml>). Eine Dokumentation der jeweiligen Suchstrategie ist für diese Datenbanken nicht erforderlich.

Vorausgesetzt es werden direkt vergleichende RCTs mit der zVT identifiziert, wird auf eine Recherche für indirekte Vergleiche verzichtet.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V am 15.05.2021 nach dem Wirkstoff Angiotensin durchsucht. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Hierbei konnten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Informationen gefunden werden.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern identifizierten Studien wurden anhand der Titel und Abstracts unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz überprüft. Dabei wurden im ersten Schritt Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant erlaubten. Publikationen, die eine oder beide bewertenden Personen als potenziell relevant erachteten, wurden im Volltext auf ihre Relevanz hin überprüft. Gegebenenfalls voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen wurden diskutiert, bis ein Konsens gefunden werden konnte. Waren alle in Tabelle 4-5 dargestellten Einschlusskriterien erfüllt wurde die betreffende Studie in den Pool der zu bewertenden Studien aufgenommen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in 0):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studie(n) wurde sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene bewertet. Da die vorliegende Nutzenbewertung auf RCTs beschränkt war, wird nachfolgend nur auf das methodische Vorgehen bei RCTs eingegangen.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Ausgehend von der Bewertung der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene gemäß VerFO als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Von einer relevanten Verzerrung ist auszugehen, wenn die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändert würden.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien gemäß VerFO als niedrig oder hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn sich keine Verzerrungsaspekte ergeben, die die Ergebnisse bei Behebung dieser Aspekte unter Umständen grundlegend verändern würden. Bei einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene wird in der Regel ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotential auf Endpunktebene ausgegangen. Sollte die Einschätzung endpunktspezifisch abweichen, wird diese Einschätzung begründet.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtet sich nach den Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Detaillierte Informationen zum Design und der Methodik der eingeschlossenen Studie finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1. Das Design und die Methodik der Studie werden entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements 2010 dargestellt (Items 2b bis 14, siehe Anhang 4-E). Ein CONSORT-Flow-Chart zum Patientenfluss findet sich in Anhang 4-E. Für die eingeschlossene RCT ist die Darstellung gemäß CONSORT-Statement angemessen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die eingeschlossene RCT ATHOS-3 werden folgende demographische und krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt:

Demographische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Gruppe
- Geographische Region
- Body-Mass-Index (BMI)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- MAP zur Screening-Visite
- MAP zu Baseline
- APACHE II-Score
- SOFA-Scores
- Baseline-Albumin
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂)
- Zentraler Venendruck
- Herzindex
- MELD (Model of Endstage Liver Disease)-Score zu Baseline
- Akutes Atemnotsyndrom (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome) nach Thorax-Röntgenbefund
- Vorliegen einer Sepsis (soweit ableitbar akute Diagnose)
- Ursache des distributiven Schocks (Sepsis, Andere/Verdacht auf Sepsis, Vasoplegie, Pankreatitis oder Andere)
- Einsatz von Vasopressin während der letzten sechs Stunden vor der Randomisierung
- Zahl der Vasopressoren zu Baseline (nur Gesamtpopulation)
- Noradrenalin-Äquivalenzdosis zu Baseline

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
 - Sterblichkeitsrate innerhalb von sieben und 28 Tagen
 - Ansprechrate nach drei Stunden bezogen auf den Beginn der Behandlung (MAP von mindestens 75 mmHg oder Anstieg um mindestens 10 mmHg gegenüber Baseline bei Erhalt der Dosen der konventionellen Vasopressoren): Ergänzend dargestellt als Surrogat für die Mortalität

- Morbidität
 - Ansprechrate nach drei Stunden bezogen auf den Beginn der Behandlung (MAP von mindestens 75 mmHg oder Anstieg um mindestens 10 mmHg gegenüber Baseline bei Erhalt der Dosen der konventionellen Vasopressoren)
 - Änderung des kardiovaskulären [41] SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)-Score bis 48 Stunden bezogen auf den Beginn der Behandlung (sekundärer Endpunkt)
 - Änderung des SOFA-Gesamtscores (sekundärer Endpunkt) und aller Einzelskalen bis 48 Stunden bezogen auf den Beginn der Behandlung
 - Dauer der künstlichen Beatmung
 - Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation (ITS)
 - Dauer des Krankenhausaufenthalts
 - Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen
 - Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis (ergänzend dargestellt)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der eingeschlossenen Studie ATHOS-3 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.
- Sicherheit und Verträglichkeit

Mortalität

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, *der Verlängerung des Überlebens*, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [42]. Die europäische Arzneimittelagentur (EMA) stuft in ihrer Sepsis-Leitlinie die Sterblichkeit als wichtigsten Endpunkt bei schwerer Sepsis und septischem Schock ein [15]. Daher ist die Mortalität unmittelbar und unzweifelhaft patientenrelevant.

Validität

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist klar definiert.

Operationalisierung

Die Sterblichkeit innerhalb von 7 und 28 Tagen nach Behandlungsbeginn ist in der ATHOS-3-Studie als explorativer Endpunkt definiert. Die EMA empfiehlt, die 28-Tage-Sterblichkeit als primären Endpunkt bei Patienten mit akut lebensbedrohlichen Erkrankungen zu erheben. Ergänzend sollte erfasst werden, wie viele Patienten nach drei und sechs Monaten noch am Leben sind [15]. Das Überleben wurde im Rahmen der ATHOS-3-Studie als Zeitraum zwischen dem Datum des Behandlungsbeginns und dem Zeitpunkt des Todes, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache, operationalisiert [18].

Morbidität

Ansprechrate zum Zeitpunkt drei Stunden nach Beginn der Behandlung (MAP-Responder; ergänzend dargestellt)

Die MAP-Ansprechrate war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie ATHOS-3. Es galten diejenigen Patienten als Responder, deren MAP nach dreistündiger Behandlung bei mindestens 75 mmHg lag oder um mindestens 10 mmHg gegenüber dem Baseline-Wert angestiegen war, ohne, dass gleichzeitig die Dosis der konventionellen Vasopressoren erhöht werden musste [32].

Patientenrelevanz

Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien werden Patienten mit Vasopressor-abhängigem, septischem Schock nach dem arteriellen Zieldruck titriert. Ziel ist es dabei, einen MAP von über 65 mmHg zu erreichen und diesen möglichst aufrecht zu erhalten [9, 10, 14]. Die Stabilisierung des Blutdrucks, der Herzfrequenz und des MAP stellt ein unmittelbares Ziel der Therapie des septischen Schocks dar, um eine Unterversorgung der Organe des Patienten zu vermeiden. Der MAP ist insofern unmittelbar ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt, da ein zu niedriger MAP mit gravierenden Folgen für den Patienten verbunden und lebensbedrohlich ist. Der MAP ist insofern handlungsleitend für die Intensivmediziner/innen. Nach den Ergebnissen einer retrospektiven Studie bei 5.247 Patienten mit distributivem Schock nahm die Mortalität bei intensivmedizinisch betreuten Patienten um 1,3 %, 1,8 %, 7,9 % bzw. 14,4 % zu, wenn der MAP für jeweils zwei weitere Stunden unterhalb von 80, 75, 65, 60 bzw. 55 mmHg blieb. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Dauer der hypotensiven Episode (<65 mmHg) und einer deutlich erhöhten Mortalität auf der Intensivstation (ITS) verglichen mit Patienten, deren MAP zu keinem Zeitpunkt unter diesen Wert fiel (>0 bis <2 Stunden: Odds-Ratio [OR] 1,76; ≥6 bis <8 Stunden: OR 2,90; ≥20 Stunden: OR 7,10; jeweils $p \leq 0,005$) [14]. Diese Ergebnisse zeigen die Bedeutung des MAP für die Mortalität. Es ist aus der Literatur bekannt, dass auch hohe Katecholamindosen zu erhöhter Sterblichkeit führen (Abschnitt 4.5.4).

Validität

Patienten mit Katecholaminpflichtigem Schock werden weltweit nach dem arteriellen Zieldruck behandelt, um die Gewebepfusion aufrecht zu erhalten [9, 10, 14].

Operationalisierung

Der MAP wurde vor der Randomisierung stündlich über mindestens sechs Stunden gemessen (Screening-MAP). Der Baseline-MAP wurde über insgesamt drei Messungen in jeweils 15minütigem Abstand vor Beginn der Behandlung gemittelt. Während der ersten drei Stunden und 15 Minuten der Behandlung wurde der MAP vor jeder Titration sowie mindestens alle 15 Minuten bestimmt. Nachfolgend erfolgten die Messungen mindestens einmal pro Stunde und bei Dosisanpassung sowie beginnend mit Tag 3 einmal täglich, vorausgesetzt, die Behandlung wurde über Tag 2 hinaus fortgesetzt. Begleitmedikationen einschließlich Vasopressoren wurden bis zur letzten Visite erfasst, die planmäßig an Studientag 7 stattfand [18].

Änderung des SOFA-Gesamtscores

Patientenrelevanz

Der SOFA-Score wird international zur Diagnose der Sepsis-assoziierten Organdysfunktion herangezogen und ist Teil der Sepsis-3-Definition, die auch Patienten im septischen Schock umfasst [9, 43]. Der Einsatz des SOFA ist inzwischen nicht mehr auf die Sepsis beschränkt, sondern wird krankheitsübergreifend eingesetzt. Ein SOFA-Score von mindestens zwei von gesamt 24 Punkten ist mit einer Sterblichkeit von über 10 % bei nicht intensivmedizinisch betreuten Patienten mit einer Infektion assoziiert [9]. Dieses Risiko ist höher als an den Folgen eines ST-Strecken-Hebungsinfarkts zu versterben. Abhängig von den Ausgangsrisiken, haben Patienten mit einem SOFA-Score über zwei ein zwei- bis zu 25fach erhöhtes Risiko, zu versterben, als Patienten mit einem SOFA-Score unter zwei Punkten [43]. Eine prospektive Studie, an der 1.449 ITS-Patienten teilnahmen, bestätigt den Zusammenhang zwischen dem SOFA-Index und der Sterblichkeit. Bei Patienten ohne Organversagen betrug die ITS-Sterblichkeit 3,2% verglichen mit 91,3% bei Patienten mit Multiorganversagen gemessen mittels SOFA. Bei den verstorbenen Patienten war der SOFA-Spitzenwert im Mittel (SD) mehr als doppelt so hoch wie bei den Überlebenden (13,6±4,8 vs. 6,7±4,5). Der Zusammenhang zwischen der Änderung des SOFA-Index während der intensivmedizinischen Behandlung und zunehmender ITS-Mortalität war linear. Jede Zunahme um einen Punkt erhöhte das Risiko, zu versterben, um das 1,37-Fache [44]. Ein systematischer Review kombiniert mit einer Meta-Regressionsanalyse basierend auf 25 RCTs bestätigt den Zusammenhang zwischen der Änderung des SOFA-Index und der Mortalität. Eine Subgruppenanalyse von 14 RCTs beschränkt auf Patienten mit Sepsis oder septischem Schock zeigt ebenfalls eine signifikante, positive Korrelation zwischen den beiden Variablen [16]. Nach Einschätzung der Sepsis-3-Taskforce, einer internationalen Arbeitsgruppe der „European Society of Intensive Care Medicine“ (ESICM) und der „Society of Critical Care Medicine“ (SCCM) ist der Zusammenhang zwischen dem SOFA-Score und der Mortalität gut etabliert [43]. Darüber hinaus ist ein Versagen von Organen, welches der SOFA-Index abbildet, *per se* als patientenrelevant einzustufen [16]. Daher wird der Endpunkt der Kategorie Morbidität zugeordnet. Weitere Angaben zur Surrogatvalidierung des Endpunkts finden sich in Abschnitt 4.5.4.

Validität

Der SOFA-Score ist ein validiertes und international anerkanntes Instrument zur Bestimmung der Organdysfunktion bei Sepsis und septischem Schock [9] sowie anderen Schwerkranken [45, 46]. Der SOFA-Score wurde bei ITS-Patienten und anderen kritisch Kranken validiert [43, 44, 47].

Operationalisierung

Der SOFA-Score erfasst den Erhalt oder das Versagen von insgesamt sechs Organsystemen: Lunge, Herz-Kreislauf, Leber, Blutgerinnung, Niere und Nervensystem (für Details siehe Tabelle 4-34). Der Schweregrad der Organdysfunktion wird dabei jeweils auf einer Skala von 0-4 bewertet. Dabei entspricht vier jeweils dem schlechtesten Wert und die Punktzahl beträgt maximal 24 [9, 47]. Ab SOFA-Werten von drei oder höher liegt ein Organversagen vor [44]. In der Zulassungsstudie ATHOS-3-Studie wurde die Änderung des SOFA-Gesamtscores 48 Stunden nach Beginn der Behandlung als sekundärer Endpunkte erhoben. Es wurden alle Organsysteme erfasst und ausgewertet. Die neurologische Komponente (Glasgow-Komaskala) des SOFA sollte vorzugsweise zu einem Zeitpunkt erhoben werden, zu dem der Patient nicht sediert war. Gesetzt den Fall, dies war nicht möglich, sollte der höchste Wert während der letzten 24 Stunden eingegeben werden [18].

Änderung des CV SOFA-Score

Patientenrelevanz

Eine prospektive Studie bei 1.449 ITS-Patienten zeigt, dass die ITS-Sterblichkeit mit fortschreitendem Versagen jedes einzelnen Organsystems drastisch zunimmt. Unter den insgesamt sechs mittels SOFA erfassten Organsystemen hatte das Herz-Kreislauf-System den höchsten prognostischen Wert bezogen auf die ITS-Mortalität [44]. Ein Versagen des Herz-Kreislauf-Systems kann *per se* als patientenrelevant eingestuft werden.

Validität

Siehe Angaben zum SOFA-Gesamtscore oben

Operationalisierung

Der kardiovaskuläre SOFA-Index erfasst auf einer Skala von 0-4 den MAP (0 Punkte = MAP >70 mmHg, 1 Punkt = MAP <70 mmHg) und beginnend mit Werten von zwei oder höher zusätzlich den Vasopressor-Verbrauch (Dopamin, Adrenalin oder Noradrenalin) [47]. In der pivotalen ATHOS-3-Studie wurde die Änderung des kardiovaskulären SOFA-Index 48 Stunden relativ zum Behandlungsbeginn als sekundärer Endpunkt erhoben. Der Ausgangswert wurde innerhalb der letzten sechs Stunden vor Behandlungsbeginn bestimmt [18]. Der Endpunkt war wie oben beschrieben operationalisiert, abgesehen davon, dass ein Wert von Null formell als keine Hypotension definiert war und die Vasopressor-Dosis einschließlich Vasopressin auf Basis der Noradrenalin-Äquivalenzdosis berechnet wurde [48]. Eine

Berechnung auf Grundlage der Noradrenalin-Äquivalenzdosis wird durch die Literatur gestützt [47].

Dauer der künstlichen Beatmung

Patientenrelevanz

Der G-BA hat die Dauer und Notwendigkeit von künstlicher Beatmung bei der vorliegenden Indikation als patientenrelevant eingestuft [2]. Eine mechanische Beatmung ist in vielen Fällen lebensrettend, die daraus resultierenden Komplikationen können jedoch schwerwiegend sein, insbesondere die beatmungsassoziierte Lungenschädigung. Wird ein Patient über einen längeren Zeitraum mechanisch beatmet, kann dies neben den akut toxischen Effekten erhebliche Langzeitfolgen haben, die sich auf physischer, kognitiver und psychischer Ebene manifestieren [49]. Daher ist der Endpunkt als patientenrelevant einzustufen.

Validität

Der Endpunkt ist klinisch relevant, unterliegt aber teilweise subjektiven Einschätzungen z. B. zu welchem Zeitpunkt lebenserhaltende Maßnahmen eingeleitet werden, und externe Faktoren können dabei ebenfalls eine Rolle spielen. Eine Konsensusdefinition liegt bislang nicht vor [50]. In einer verblindeten Studie hat dies eine untergeordnete Bedeutung und der Endpunkt Dauer der künstlichen Beatmung wird als valide eingeschätzt.

Operationalisierung

Der Endpunkt wurde in der ATHOS-3-Studie explorativ erhoben. Es lag im Ermessen der Prüferärzte, ob und wie lange ein Patient künstlich beatmet wurde, was im Intensivsetting angemessen ist. Die Beatmungsdauer entsprach dem Zeitraum zwischen dem Beginn der Behandlung und dem Ende der Beatmung ausgedrückt in Tagen. Die Daten wurden bis zum siebten Tag bezogen auf den Beginn der Behandlung erfasst [18].

Dauer des ITS-Aufenthalts

Patientenrelevanz

Der G-BA hat die Dauer der Intensivbehandlung bei der vorliegenden Indikation als patientenrelevant eingestuft [2]. Gemäß EMA ist die Dauer der intensivmedizinischen Betreuung als sekundärer Endpunkt in pivotalen Sepsis-Studien geeignet [15]. Die Langzeitfolgen einer Intensivbehandlung sind bei überlebenden ITS-Patienten oftmals schwerwiegend, ein Befund, der als „Post Intensive Care Syndrome“ bezeichnet wird. Ehemalige ITS-Patienten sind anschließend häufig körperlich stark eingeschränkt [49]. Nach den Angaben der (am 30. August 2020 abgelaufenen) deutschen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ stellt eine intensivmedizinische Behandlung einen schweren Einschnitt in der Lebensqualität dar, der auch Jahre danach noch gravierende Einschränkungen zur Folge haben kann [22]. Daher ist der Endpunkt als patientenrelevant einzustufen.

Validität

Die Dauer der Intensivbehandlung ist ein weitgehend objektiver Parameter. Dennoch können subjektive Einschätzungen eine gewisse Rolle spielen, was in einer verblindeten Studie von untergeordneter Bedeutung ist. Der Endpunkt wird daher als valide eingestuft.

Operationalisierung

Der Endpunkt wurde in der ATHOS-3-Studie explorativ erhoben. Die Dauer der Intensivbehandlung entsprach dem Zeitraum zwischen dem Behandlungsbeginn und der Entlassung aus der ITS berechnet in Tagen. Die Daten wurden bis einschließlich Tag 28 nach Behandlungsbeginn erfasst [18].

Dauer des Krankenhausaufenthalts

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [42]. Daher wird der Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthalts als patientenrelevant eingeschätzt.

Validität

Gemäß EMA ist die Dauer des Krankenhausaufenthalts ein geeigneter sekundärer Endpunkt in pivotalen Sepsis-Studien [15]. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts ist ein weitgehend objektiver Parameter. Dennoch können subjektive Einschätzungen eine gewisse Rolle spielen, was in einer verblindeten Studie von untergeordneter Bedeutung ist. Der Endpunkt wird daher als valide eingestuft.

Operationalisierung

Dieser Endpunkt wurde in der ATHOS-3-Studie post-hoc ergänzend zu den Vasopressor-, Beatmungs- und ITS-Analysen ausgewertet. Dabei entsprach die Dauer des Krankenhausaufenthalts dem Zeitraum zwischen dem Beginn der Behandlung und der Krankenhausentlassung, ausgedrückt in Tagen. Die Daten wurden bis zum 28igsten Tag relativ zum Behandlungsbeginn erfasst [18].

Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen

Patientenrelevanz

Eine Nierenersatztherapie ist bei kritisch Kranken klinisch relevant und patientenrelevant [50]. Tritt im Rahmen eines vasodilatatorischen Schocks eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz auf, so gilt dies als prognostisch ungünstig [12]. Eine Nierenersatztherapie ist für die Patienten sehr

belastend, insbesondere, wenn es sich um kritisch Kranke handelt, und somit ist die Patientenrelevanz des Endpunkts gegeben.

Validität

Gemäß EMA ist die Dauer des dialysefreien Überlebens ein geeigneter Endpunkt in pivotalen Sepsis-Studien [15]. Der Endpunkt ist klinisch relevant, unterliegt aber teilweise subjektiven Einschätzungen z. B. zu welchem Zeitpunkt lebenserhaltende Maßnahmen eingeleitet werden, und externe Faktoren können dabei ebenfalls eine Rolle spielen. Eine Konsensusdefinition liegt bislang nicht vor [50]. In einer verblindeten Studie hat dies eine nur untergeordnete Bedeutung und der Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie wird insgesamt als valide eingeschätzt.

Operationalisierung

Der Endpunkt wurde bei denjenigen Patienten erhoben, die zu Baseline ein akutes Nierenversagen erlitten hatten und eine Nierenersatztherapie benötigten. Davon ausgenommen waren Patienten, die unter chronischem Nierenversagen litten und bereits zuvor auf eine Nierenersatztherapie angewiesen waren. Die Dauer der Nierenersatztherapie wurde bis zum Zeitpunkt 7 Tage bezogen auf den Behandlungsbeginn berechnet [32]. Der Endpunkt wurde post-hoc erhoben. Damit wurde einer Forderung der FDA entsprochen [51], wodurch sich die Operationalisierung rechtfertigt.

Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis

Patientenrelevanz

Bei Patienten mit distributivem Schock steigt die Wahrscheinlichkeit, noch auf der Intensivstation zu versterben in Abhängigkeit von der Noradrenalinindosis, von 14,7 % auf über 50 % an. Bereits Katecholamindosen ab 0,2 bis zu <0,5 µg/kg/min sind mit einem erhöhten Sterberisiko verbunden [14]. Der Zusammenhang zwischen hohen Noradrenalin-Äquivalenzdosen und der Sterblichkeit wird durch diverse Studien bei Patienten mit Vasopressor-abhängigem Schock bestätigt. Je nach Katecholamindosis kann die Mortalität auf über 90 % ansteigen [11]. Da hohe Noradrenalin-Äquivalenzdosen bei Patienten mit Schock prognostisch äußerst ungünstig sind, wird der Endpunkt als patientenrelevant eingestuft. Die Noradrenalin-Äquivalenzdosis ist ein direktes Maß für die fortschreitende Kreislaufschwäche des Patienten und wird daher als patientenrelevanter Endpunkt der Morbidität zugeordnet.

Validität

Der Endpunkt ist hinsichtlich der Höhe der Noradrenalin-Äquivalenzdosis nicht validiert, die bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet mit einem längeren Überleben oder einer besseren Prognose einhergeht.

Operationalisierung

Bei der Berechnung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis wurden Katecholamine und Vasopressin nach einem zuvor festgelegten Schema berücksichtigt. Die durchschnittliche

Änderung der Vasopressordosis, ausgedrückt als Noradrenalin-Äquivalenzdosis, wurde für den Zeitraum 0-3 sowie 3-48 Stunden jeweils bezogen auf den Infusionsbeginn berechnet (zusätzlich stündlich).

Sicherheit und Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [42]. Daher ist die Verringerung von Nebenwirkungen als patientenrelevant einzustufen.

Validität

Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden in der ATHOS-3-Studie nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet. Diese sind somit validiert.

Operationalisierung

Im Rahmen der ATHOS-3-Studie wurden behandlungsassoziierte UEs dokumentiert, die im Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und der letzten planmäßigen Visite (Tag 7 oder drei Tage nach Behandlungsende) auftraten. Am 28igsten Tag wurde der Patient oder dessen Hausarzt telefonisch kontaktiert oder die Krankenakte herangezogen, um mögliche UEs nach Studienende zu erfassen (beschränkt auf schwerwiegende UEs und UEs von besonderem Interesse). Die UEs wurden standardisiert erhoben, nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert und deren Schweregrad nach den im Prüfplan festgelegten Kriterien bewertet. Die berichteten UEs und UE-Kategorien entsprechen den Vorgaben der VerFO inklusive der im Prüfplan vordefinierten UEs von besonderem Interesse.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend, da abgesehen von der zulassungsrelevanten ATHOS-3-Studie keine weitere RCT identifiziert werden konnte, die die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien erfüllt.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse unter Variation methodischer Faktoren.

Für den primären Endpunkt (MAP-Responder nach dreistündiger Behandlung) waren im SAP verschiedene Sensitivitätsanalysen prospektiv geplant: Zusätzliche Auswertungen hatten zum Ziel, einen möglichen Zentrumseffekts sowie eine Interaktion zwischen Zentrum und Behandlung zu untersuchen. Der Endpunkt wurde weiterhin mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Einsatz der zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren (Screening-MAP und APACHE II-Score) berechnet sowie zusätzlich auf Basis der klinisch erhobenen Daten, gesetzt den Fall, es sollten sich Diskrepanzen zwischen diesen beiden Datensätzen ergeben. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wurde die ITT-Population ausgewertet. Hierbei galt nicht wie bei der Primäranalyse der Behandlungsbeginn sondern der Zeitpunkt der Randomisierung als Ausgangspunkt [52].

Zur Überprüfung der Robustheit der Analysen der sekundären Endpunkte Änderung des SOFA-Gesamtindex und des kardiovaskulären SOFA-Index wurden unterschiedliche statistische Testverfahren unter Berücksichtigung der Randomisierungs-Strata eingesetzt (allgemeines lineares Model bzw. ein stratifizierter Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren) [52].

Als Sensitivitätsanalyse zu den Mortalitätsendpunkten wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test eingesetzt und zusätzlich die ITT-Population untersucht [52].

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen

Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.10).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Um Anhaltspunkte zur Konsistenz des Therapieeffektes von LJPC-501 im Vergleich zur zVT zu erhalten, werden im vorliegenden Dossier verschiedene Subgruppenanalysen präsentiert. Als Subgruppenmerkmale werden alle im SAP präspezifizierten Variablen für demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika sowie prognostisch relevante Faktoren berücksichtigt. Prospektiv geplante Subgruppenanalysen werden vollumfänglich dargestellt. Es waren umfangreiche Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (MAP-Responder) der relevanten ATHOS-3-Studie durchgeführt und diese werden ebenfalls für den Endpunkt Gesamtüberleben präsentiert. Post-hoc wurden zusätzlich relevante Endpunkte zur Arzneimittelsicherheit nach allen prospektiv festgelegten Subgruppenmerkmalen ausgewertet. Der Einfluss von Vasopressin während der letzten sechs Stunden vor der Randomisierung und die Subgruppe akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen sowie Subgruppen getrennt nach Ansprechen auf die Therapie innerhalb von drei Stunden bezogen auf den Behandlungsbeginn

(MAP-Responder) wurden nachträglich untersucht. Ausgenommen das Merkmal akutes Nierenversagen wurde mit diesen Analysen Forderungen im Rahmen der europäischen Zulassung entsprochen, wodurch diese gerechtfertigt sind.

Gemäß SAP der ATHOS-3-Studie waren zahlreiche Subgruppenanalysen geplant, um mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, d. h. Faktoren, welche die Behandlungseffekte beeinflussen. Diese sind in Tabelle 4-6 mit Begründung dargestellt.

Tabelle 4-6: Subgruppenanalysen der ATHOS-3-Studie

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (Operationalisierung)	Begründung
Alter	<ul style="list-style-type: none"> <65 Jahre vs. ≥65 Jahre 	Es handelt sich um einen standardmäßig untersuchten Effektmodifikator, der bei der Nutzenbewertung routinemäßig berücksichtigt werden sollte.
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> Männlich Weiblich 	Die vorliegenden Studienergebnisse sind nicht konsistent, ob es bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock Unterschiede zwischen den Geschlechtern in Bezug auf die Sterblichkeit oder andere klinische Endpunkte gibt. Auch ist nicht abschließend geklärt, ob die Prognose von prämenopausalen Patienten besser ist als diejenige von postmenopausalen Frauen [53]. Zudem handelt es sich um ein Merkmal, das bei der Nutzenbewertung routinemäßig berücksichtigt werden sollte.
Ethnische Herkunft	<ul style="list-style-type: none"> Kaukasier / Weiße Andere 	Es handelt sich um einen standardmäßig untersuchten Effektmodifikator, der bei der Nutzenbewertung routinemäßig berücksichtigt werden sollte.
BMI	<ul style="list-style-type: none"> <30 kg/m² ≥30 kg/m² 	Es liegen Hinweise aus Beobachtungsstudien vor, dass übergewichtige oder fettleibige ITS-Patienten mit Sepsis oder septischem Schock ein geringes Risiko haben, zu versterben [54]. Daher ist eine Untersuchung dieses Merkmals sinnvoll.
Albumin-Ausgangswert (Baseline)	<ul style="list-style-type: none"> <2.5 g/dl ≥2.5 g/dl 	Kritisch Kranke entwickeln häufig eine Hypoalbuminämie, die bei ITS-Patienten prognostisch ungünstig zu sein scheint [55]. Eine Studie bei Patienten mit septischem Schock bestätigt, dass eine Hypoalbuminämie ein unabhängiger Prädiktor für die akute und Langzeitmortalität ist [56]. Daher ist die Untersuchung einer Effektmodifikation durch dieses Merkmal sinnvoll.
Region	<ul style="list-style-type: none"> USA / Kanada Europa Australien / Neuseeland Relevante Teilpopulation: <ul style="list-style-type: none"> USA/Kanada Rest der Welt 	Es handelt sich um einen standardmäßig untersuchten Effektmodifikator, der bei der Nutzenbewertung routinemäßig berücksichtigt werden sollte. Nach den Ergebnissen der ATHOS-3-Studie bei Patienten mit Vasopressor-refraktärem High-Output-Schock gibt es regionale Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika und der Art der Behandlung [57].

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (Operationalisierung)	Begründung
Baseline-MAP	<ul style="list-style-type: none"> • <65 mmHg • ≥65 mmHg 	Bei Patienten im septischen Schock wird leitlinienübergreifend ein arterieller Zieldruck von mindestens 65 mmHg empfohlen u. a. damit die Gewebepfusion erhalten bleibt [9, 10]. Die Teilnehmer der ATHOS-3-Studie wurden zudem nach diesem Merkmal stratifiziert [48].
Ansprechen auf die Therapie innerhalb von drei Stunden (MAP-Responder, post-hoc)	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja 	Diese Analysen wurden im Rahmen der Zulassung von der europäischen Behörde gefordert und sind dadurch grundsätzlich gerechtfertigt.
Baseline-APACHE II-Score	<ul style="list-style-type: none"> • ≤30 Punkte • >30 Punkte 	Der APACHE II-Score wird eingesetzt, um die Überlebenswahrscheinlichkeit bei kritisch Kranken abzuschätzen [58, 59]. Dementsprechend bildet der APACHE II-Score indirekt die Krankheitsschwere ab, die, soweit sinnvoll, im Rahmen der Nutzenbewertung untersucht werden sollte.
Jüngst Vorbehandlung mit ACE-Hemmern	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja 	Es liegen Hinweise vor, dass bei Patienten mit einem Defekt des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE) und vasodilatorischem Schock gefäßerweiternde Botenstoffe verstärkt freigesetzt werden, die andernfalls durch das ACE abgebaut würden, und gleichzeitig weniger Angiotensin II gebildet wird [60]. Es wird vermutet, dass Patienten im septischen Schock nach Vorbehandlung mit ACE-Hemmern besonders gut auf exogenes Angiotensin II ansprechen könnten [61]. Eine Effektmodifikation durch ACE-Hemmer ist daher möglich.
Jüngst Vorbehandlung mit ARBs	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja 	Inwieweit Angiotensin II-Rezeptorblocker (ARB) die Wirkung von Angiotensin II beeinflussen, ist bislang nicht geklärt und schwer vorhersagbar [62]. Da eine Effektmodifikation durch ARB möglich ist, ist die Untersuchung dieses Subgruppenmerkmals sinnvoll.
ARDS bekannt	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja 	Bei Patienten, die ein akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) erlitten haben, kann die Lungenfunktion nachhaltig eingeschränkt sein. Da ein Großteil Angiotensin II endogen in der Lunge gebildet wird [63], ist eine Effektmodifikation möglich.
ARDS nach Röntgenbefund	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja 	Je nach Schweregrad kann bei ARDS-Patienten ein endogener Angiotensin II-Mangel auftreten, da - wie bereits oben angesprochen - ein Großteil Angiotensin II in der Lunge gebildet wird [60, 63]. Bei dem ARDS handelt es sich zudem um eine schwerwiegende Komplikation, die den Behandlungseffekt beeinflussen kann. Daher ist es sinnvoll die Ergebnisse hinsichtlich einer Effektmodifikation bei Patienten mit ARDS zu untersuchen.
Sepsis bekannt	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja 	Die Untersuchung dieses Merkmals ist sinnvoll, um zu zeigen, ob es Unterschiede zwischen Schock infolge einer Sepsis oder anderer Ätiologie gibt.

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (Operationalisierung)	Begründung
Noradrenalin-Äquivalenzdosis zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> • <0,50 µg/kg/min • ≥0,50 µg/kg/min 	Der Behandlungseffekt von LJPC-501 könnte sich zwischen Patienten in einem frühen Stadium bei niedrigem Vasopressor-Verbrauch und denjenigen in weiter fortgeschrittenem Stadium unterscheiden. Zudem deuten sich auf Basis der Ergebnisse der ATHOS-3-Studie regionale Unterschiede hinsichtlich der Vasopressor-Behandlung an [57]. Daher ist es sinnvoll, zu untersuchen, ob der Behandlungseffekt durch die Noradrenalin-Äquivalenzdosis beeinflusst wird.
Baseline-Angiotensin I-Spiegel	Trennpunkt Median	Da es sich bei der Intervention LJPC-501 um Angiotensin II handelt ist die Untersuchung dieses Effektmodifikators sinnvoll.
Baseline-Angiotensin II-Spiegel	Trennpunkt Median	Da es sich bei der Intervention LJPC-501 um Angiotensin II handelt ist die Untersuchung dieses Effektmodifikators sinnvoll.
Baseline-Verhältnis von Angiotensin I zu II	<ul style="list-style-type: none"> • Trennpunkt Median 	Da es sich bei der Intervention LJPC-501 um Angiotensin II handelt ist die Untersuchung dieses Effektmodifikators sinnvoll.
Dosis der Prüfpräparate 30 Minuten nach Infusionsbeginn (post-hoc)	<ul style="list-style-type: none"> • ≤5 ng/kg/min • 6-20 ng/kg/min • ≥20 ng/kg/min (Trennpunkt 20 ng/kg/min bei der multivariaten Analyse)	Nach den Ergebnissen einer Pilotstudie sprechen einzelne Patienten bereits auf sehr niedrige Dosen von Angiotensin II sehr gut oder übersensitiv an [64]. Diese Subgruppe wird nicht präsentiert, da es sich um ein nach der Randomisierung eingetretenes Ereignis handelt.
Akutes Nierenversagen und Nierenersatztherapie (post-hoc)	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja 	<p>Mit dieser Subgruppenanalyse wurde einer Forderung der FDA entsprochen [51]. Zudem gilt das Auftreten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bei vasodilatorischem Schock als ungünstiger Prognosefaktor [12].</p> <p>Nach den Ergebnissen von tierexperimentellen Studien in vasodilatorischen Schockmodellen übt exogen zugeführtes Angiotensin einen positiven Effekt auf die glomeruläre Filtrationsrate aus und steigert die Urinausscheidung, ohne dabei die renale Sauerstoffversorgung zu beeinträchtigen. Im Gegensatz dazu beeinträchtigen Katecholamine die Sauerstoffversorgung bedingt durch Mikrozirkulationsstörungen. Zudem liegt Evidenz vor, dass die ACE-Aktivität bei vasodilatorischem Schock entgleist und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System dabei eine Rolle spielt [12]. Daher ist es sinnvoll, diesen Effektmodifikator zu untersuchen.</p>
Vasopressin zu Baseline (post-hoc)	<ul style="list-style-type: none"> • Nein • Ja 	Auf Basis der Ergebnisse der ATHOS-3-Studie deuten sich regionale Unterschiede hinsichtlich der Vasopressor-Behandlung an [57]. In Europa wird Vasopressin weniger häufig eingesetzt als Katecholamine, insbesondere Noradrenalin. Daher ist es sinnvoll, diesen potenziellen Effektmodifikator zu untersuchen.

Subgruppe	Subgruppenmerkmal (Operationalisierung)	Begründung
<p>µg: Mikrogram, ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (angiotensin-converting enzyme), APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, ARDS: Akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome), ARB: Angiotensin II-Rezeptorblocker, ATHOS-3: Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock, Phase 3 Studie, dl: Deziliter, FDA: Food and Drug Administration, g: Gramm, ITS: Intensivstation, kg: Kilogramm, m²: Quadratmeter, min: Minute, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, ng: Nanogramm, SAP: Statistischer Analyseplan, USA: Vereinigte Staaten von Amerika, vs.: <i>Versus</i></p> <p>Quelle: SAP der ATHOS-3-Studie [52]</p>		

Begründung der gewählten Trennpunkte bei Kategorisierung der Subgruppenmerkmale

Alter

Bei der Subgruppe getrennt nach Alter wurden in der ATHOS-3-Studie die Trennpunkte <65 Jahre vs. ≥65 Jahre und <75 Jahre vs. ≥75 Jahre (Letztere nicht berechnet) festgelegt [52]. Die gewählten Altersgrenzen werden durch die EMA-Leitlinie zu Studien bei geriatrischen Patienten gestützt [65]. Daher sind die festgelegten Altersgrenzen gerechtfertigt.

Geschlecht

Die gewählten Trennpunkte bedürfen keiner weiteren Erklärung.

Ethnische Herkunft

Bei der Subgruppe ethnische Herkunft wurde zwischen Kaukasiern / Weißen und anderen Ethnien unterschieden [52]. Nach einer Untersuchung bei männlichen Bluthochdruckpatienten sind die endogenen Angiotensin I- und II-Spiegel bei Weißen signifikant höher als bei Schwarzen. Demnach scheint die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems je nach ethnischer Herkunft unterschiedlich zu sein. Dies stützt die Ergebnisse früherer Studien, die ein weniger aktives Renin-Angiotensin-System bei Schwarzen zeigen [66]. Die gewählte Subgruppeneinteilung ist sinnvoll, da ethnische Unterschiede erkannt werden können. An der ATHOS-3-Studie haben hauptsächlich Weiße und nur wenige Patienten anderer Ethnien teilgenommen, sodass eine weitere Unterteilung nicht sinnvoll wäre [18].

Body-Mass-Index (BMI)

Hinsichtlich des BMI wurde der Trennpunkt bei 30 gesetzt [52]. Ein BMI von 30 und höher gilt definitionsgemäß als Fettleibigkeit, sodass der gewählte Trennpunkt gerechtfertigt ist.

Baseline-Albuminspiegel

Hinsichtlich der Albuminspiegel wurde in der ATHOS-3-Studie ein Trennpunkt von 2,5 g/dl festgelegt [52]. Bei kritisch Kranken im septischen Schock hat sich ein Albuminspiegel unter 2,45 g/dl als optimaler Grenzwert erwiesen, um die Überlebenschancen vorherzusagen [56]. Dies wird durch eine Studie bei septischen ITS-Patienten bestätigt. Bei ITS-Patienten nahm die Mortalität während der Intensivbehandlung von 30 % bei einem anfänglichen Albuminwert von 2,5 g/dl auf 41 % bzw. 54 % bei Werten von 1,5-2,4 bzw. unter 1,5 g/dl zu [55]. Daher ist der in der ATHOS-3-Studie gewählte Trennpunkt von 2,5 mg/dl gerechtfertigt.

Geographische Region

Die Ergebnisse der ATHOS-3-Studie wurden getrennt für die Regionen USA/Kanada, Europa und Australien/Neuseeland ausgewertet [52]. Die Trennpunkte entsprechen den üblichen geographischen Abgrenzungen und sind aufgrund der in der ATHOS-3-Studie beobachteten, regionalen Unterschiede sinnvoll [57]. Bei der Analyse der relevanten Teilpopulation war die Subgruppe der europäischen Patienten derart klein, dass eine Analyse nach diesem Merkmal nicht sinnvoll war (daher USA/Kanada vs. Rest der Welt).

Baseline-MAP

Bei dieser Analyse wurden die Patienten danach aufgeteilt, ob ihr Baseline-MAP unter 65 mmHg oder darüber lag. Dieses Merkmal wurde zusätzlich zur Stratifizierung eingesetzt [52]. Bei Patienten mit Vasopressor-abhängigem, septischem Schock wird ein arterieller Ziel- druck von mindestens 65 mmHg angestrebt [9, 10]. Der gewählte Trennpunkt entspricht den Leitlinienempfehlungen.

APACHE II-Score zu Baseline

Für dieses Merkmal wurde in der ATHOS-3-Studie ein Trennpunkt von ≤ 30 vs. >30 Punkte festgelegt [52]. Bei Intensivpatienten nimmt die Krankenhaussterblichkeit sukzessive mit steigendem APACHE II-Score zu und erreicht 73 % bei Werten von 30-34 Punkten und 84 % bei einem Wert von mindestens 35 Punkten [58]. Der gewählte Trennpunkt von 30 Punkten erscheint sinnvoll, um Patienten mit besonders schlechter Prognose von denjenigen mit etwas besserer Prognose abzugrenzen, und zu untersuchen, ob sich der Effekt abhängig von der Prognose der Patienten und der Schwere der Erkrankung unterscheidet.

Noradrenalin-Äquivalenzdosis zu Baseline

In der ATHOS-3-Studie wurden für diese Subgruppen Trennpunkte von $<0,35$, $\geq 0,35$ bis $<0,50$ und $\geq 0,50$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ zu Behandlungsbeginn festgelegt (ausgewertet wurde $<0,5$ vs. $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ wie für die multivariate Analyse vorgesehen) [52]. Es gibt keine einheitliche Definition des refraktären Schocks und in klinischen Studien werden verschiedene Vasopressor-Grenzwerte verwendet. Benötigen Schock-Patienten mehr als 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Noradrenalin oder zusätzlich Vasopressin, versterben in der Regel mehr als die Hälfte der Patienten [11]. Da in der ATHOS-3-Studie mehr als die Hälfte der Patienten Noradrenalin-Äquivalenzdosen unter 0,35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ erhielten [18], erscheint der Grenzwert von 0,35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ sinnvoll ebenso wie der Trennpunkt von 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ angesichts der damit verbundenen hohen Sterblichkeit.

Angiotensin I- und II-Spiegel sowie deren Verhältnis

Gemäß SAP sollten die Angiotensin-Spiegel getrennt nach Quartil bzw. dem Trennpunkt 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und das Verhältnis entsprechend dem Median ausgewertet werden. Für den Fall, dass sich aus den Daten ein besser geeigneter Trennpunkt ergeben sollte, durften die Trennpunkte abgeändert werden [52]. Andere Trennpunkte sind aus der Literatur nicht ableitbar.

Dosis der Prüfpräparate 30 Minuten nach Infusionsbeginn

Exogenes Angiotensin II führt in Dosen zwischen 1,5 und 5 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ bei normotensiven Personen erwartungsgemäß zu physiologischen Serumkonzentrationen, während Dosen oberhalb von 5 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ als pharmakologisch gelten. Nach vorliegenden Ergebnissen scheinen einige Patienten besonders gut auf Angiotensin II anzusprechen [67]. Um diesen Befund näher zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen getrennt nach Dosis 30 Minuten nach Beginn der Angiotensin II-Infusion durchgeführt (≤ 5 vs. 6-20 vs. >20 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$). D. h. Patienten, bei denen die anfängliche LJPC-501-Dosis von 20 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ zu hoch bzw. ausreichend oder zu niedrig war [52, 67]. Da die gewählten Trennpunkte den physiologischen sowie

pharmakologisch/therapeutischen Bereich von Angiotensin II abdecken und 20 ng/kg/min die empfohlene Anfangsdosis von Giapreza[®] ist [4], werden diese als sinnvoll erachtet.

Auf die ursprünglich geplante Subgruppenanalyse bei Patienten, die überschießend auf Angiotensin II ansprechen, wurde verzichtet, da bei der prospektiv geplanten Zwischenanalyse keiner der Patienten die zuvor festgelegten Kriterien erfüllte (MAP \geq 85 mmHg, LJPC-501 in einer Dosis von höchstens 2,5 ng/kg/min und Noradrenalin-Äquivalenzdosis von höchstens 0,03 µg/kg/min im Zeitraum 0-3 Stunden nach Infusionsbeginn). Diese wurde durch obige Auswertung ersetzt.

Bei dem Merkmal Ansprechrate (MAP-Responder) handelt es sich um ein Ereignis, das während der Studie aufgetreten ist. Je nach Ansprechrate (MAP-Response) konnte für den Endpunkt Gesamtüberleben bei der Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie ein erheblicher Vorteil bei den Respondern und ein geringer Nachteil für LJPC-501 bei den Non-Respondern festgestellt werden. Diese Befunde werden als für die Anwendung von JLPC-501 klinisch relevant eingeschätzt.

Subgruppenauswertung

Für die Beurteilung, ob zwischen den Subgruppen unterschiedliche Effekte vorliegen, wird der p-Wert des Interaktionstests herangezogen. Die Interaktions-p-Werte werden dazu für jeden Endpunkt in tabellarischer Form dargestellt. Laut IQWiG Allgemeine Methoden [68] liegt bei einem p-Wert zum Niveau von $\alpha = 0,05$ im Interaktionstest eine Interaktion vor. Gesetzt den Fall, es liegt keine signifikante Interaktion vor, wird keine nach Subgruppenkategorie getrennte Analyse dargestellt, diese Daten werden jedoch in Anhang 4-G präsentiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [69-72] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ATHOS-3, LJPC-CRH01	ja	ja	abgeschlossen	bis zu 32 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • LJPC-501 (Angiotensin II) 20 ng/kg/min titriert je nach Ansprechen zusätzlich zur Standard-Vasopressor-Therapie • Placebo titriert je nach Ansprechen zusätzlich zur Standard-Vasopressor-Therapie
LJ501-CRH04 (NCT03623529, EudraCT 2017-005153-37)	nein	ja	laufend (9 Patienten eingeschlossen, 8 Patienten behandelt)	bis zu 32 Tage	<ul style="list-style-type: none"> • LJPC-501 (Angiotensin II) 20 ng/kg/min titriert je nach Ansprechen zusätzlich zur Standard-Vasopressor-Therapie • Placebo titriert je nach Ansprechen zusätzlich zur Standard-Vasopressor-Therapie
LJ501-CRH05	nein	ja	noch nicht begonnen	-	<ul style="list-style-type: none"> • LJPC-501 (Angiotensin II) 20 ng/kg/min titriert je nach Ansprechen zusätzlich zur Standard-Vasopressor-Therapie • Standardbehandlung
EudraCT: European Union Clinical Trial (Register), ggf.: Gegebenenfalls, kg: Kilogramm, LJPC-501: Giapreza®, min: Minute, NCT: National Clinical Trial (Number), ng: Nanogramm, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben Tabelle 4-7 spiegeln den Stand vom 17.05.2021 wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
LJ501-CHR04 (NCT03623529, EudraCT 2017-005153-37)	Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte, noch laufende Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von LJPC-501 bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit distributivem Schock, die trotz Flüssigkeitstherapie und Vasopressor-Therapie hypotensiv bleiben. Giapreza® ist in Deutschland bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen.
LJ501-CRH05	Es handelt sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von LJPC-501 bei Neugeborenen und Kleinkindern unter zwei Jahren mit distributivem Schock, die trotz Flüssigkeitstherapie und Vasopressor-Therapie hypotensiv bleiben. Die Studie hat noch nicht begonnen. Giapreza® ist in Deutschland bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen nicht zugelassen.
EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (Register), NCT: National Clinical Trail (Number), RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

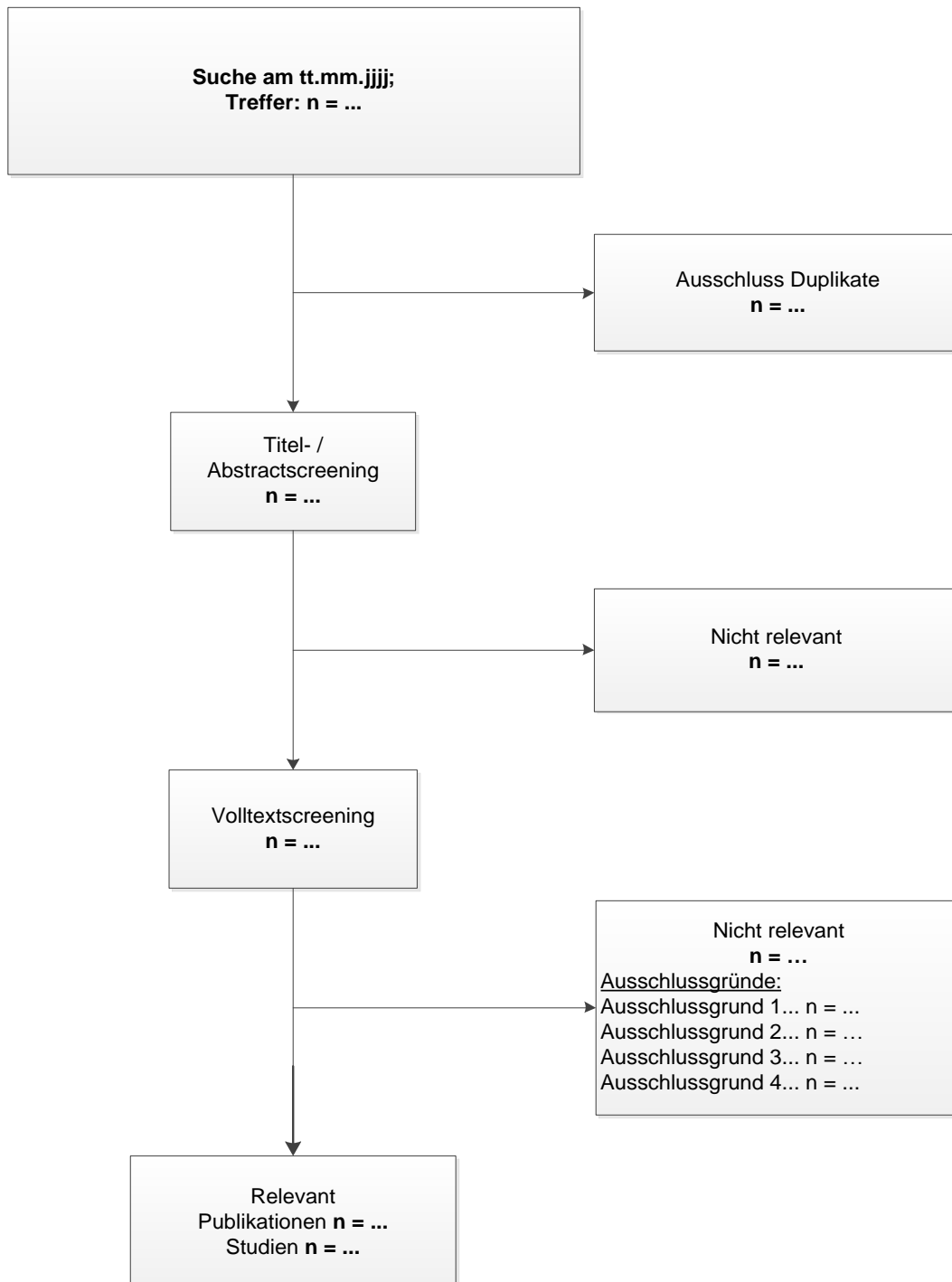


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach dem zu bewertenden Arzneimittel LJPC-501 wurde wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben in den Datenbanken MEDLINE (19.05.2021) und Embase (19.05.2021) mithilfe der Suchoberfläche ProQuest und Cochrane Central Register of Controlled Trials (19.05.2021) mithilfe der Suchoberfläche der Cochrane Library durchgeführt. Die entsprechenden Suchkriterien sind in Anhang 4-A dargestellt.

Nach Ausschluss der Duplikate verblieben 444 Treffer, die zunächst auf Ebene der Titel und Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 angegebenen Kriterien selektiert wurden.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 405 Publikationen für die Bewertung von LJPC-501 im gegenständlichen Anwendungsgebiet als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Die verbleibenden 39 Publikationen wurden im Anschluss im Volltext nach den in Abschnitt 4.2.2 angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Neben der Zulassungsstudie ATHOS-3 konnte keine weitere publizierte RCT identifiziert werden, die die vorgegebenen Kriterien erfüllt. Bei der Vollpublikation der ATHOS-3-Studie handelt es sich um die Arbeit von Khanna et al. (2017) [48]. Es wurden weitere Sekundärpublikationen der ATHOS-3-Studie durch die systematische Literaturrecherche identifiziert: Chawla et al. (2017; Studienprotokoll) [64], Ham et al. (2019) [67], Klijian et al. (2021) [73], Tumlin et al. (2018) [12] und zwei Publikationen von Bellomo et al. (2020) [74, 75]. Bei einer Publikation handelt es sich um das Studienregister von ClinicalTrials.gov.

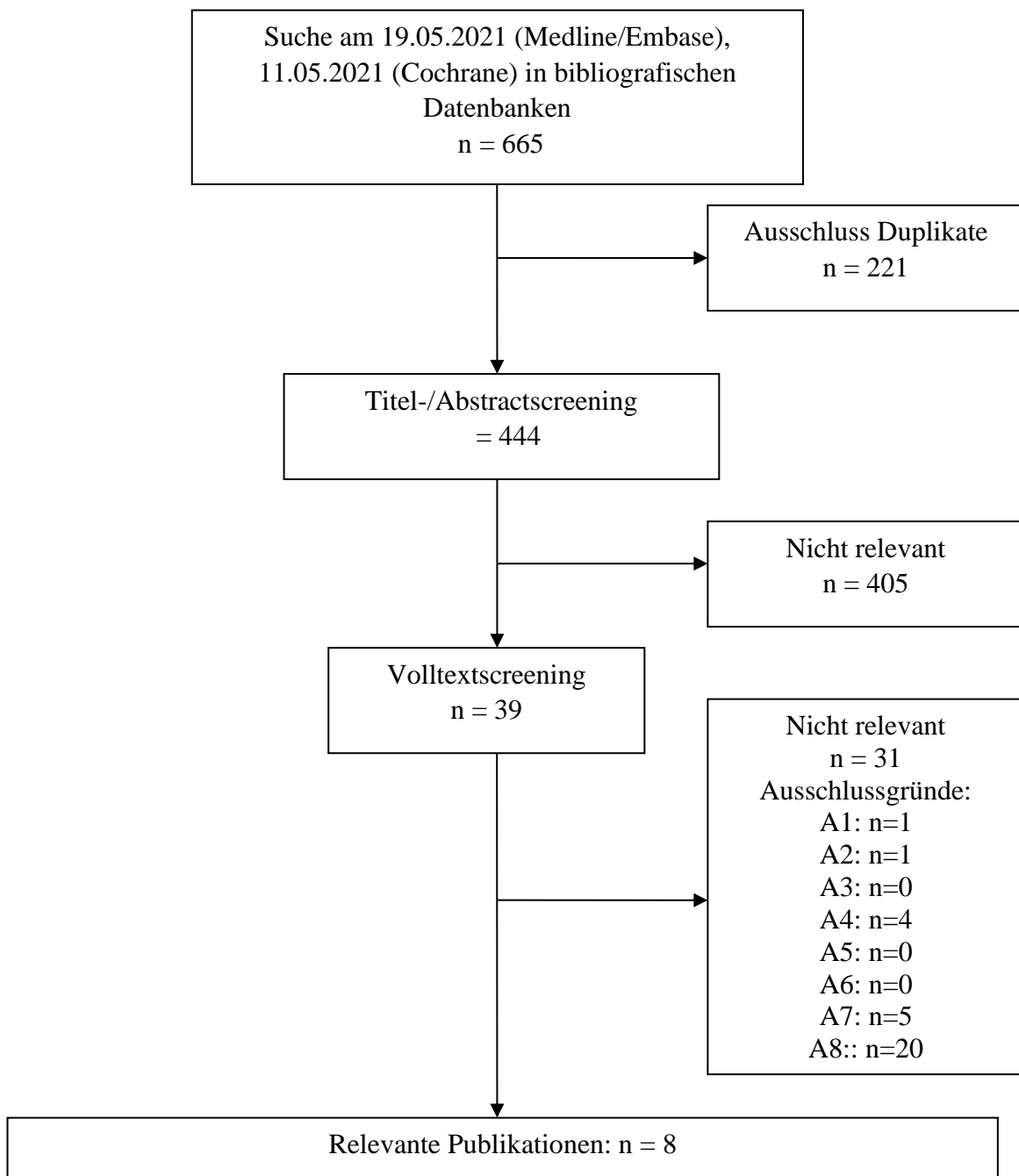


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im zugelassenen Anwendungsgebiet

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
NCT02338843 (ATHOS-3)	ClinicalTrials.gov [76, 77] (Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse)	ja	ja [48]	abgeschlossen
EudraCT 2015-002448-15 (ATHOS-3)	ClinicalTrialsRegister.eu [78] (Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse)	ja	ja [48]	abgeschlossen
NCT02338843 (ATHOS-3)	EU Clinical Trials Register [79] (Studienregistereintrag)	ja	ja [48]	abgeschlossen
NCT02338843 (ATHOS-3)	ICTRP [80] (Studienregistereintrag)	ja	ja [48]	abgeschlossen
EudraCT2015-002448-15 (ATHOS-3)	PharmNet.Bund [81] (Studienregistereintrag)	ja	ja [48]	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 bilden den Stand 10. Mai (clinicaltrials.gov, EU clinical trials register, EMA Clinical Data Search Portal) und 12. Mai 2021 (ICTRP, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund) ab.

Die Studienregistersuche nach dem zu bewertenden Arzneimittel LJPC-501 wurde, wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, in den Studienregistern clinicaltrials.gov (Suchzeitpunkt: 10.05.2021), EU Clinical Trials Register (10.05.2021), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; 12.05.2021), dem Arzneimittelinformationssystem AMIce (12.05.2021), dem Register Klinische Prüfungen des PharmNet.Bund (12.05.2021) und dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (10.05.2021) durchgeführt.

Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D unter Angabe der Ausschlussgründe dargestellt. Die Studienregistersuche nach RCT mit Angiotensin II im gegenständlichen Anwendungsgebiet ergab zum Suchzeitpunkt eine relevante Studie. Dabei handelt es sich um die Zulassungsstudie ATHOS-3, die auch durch die bibliographische Recherche identifiziert wurde (Tabelle 4-9). Die ATHOS-3-Studie ist in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund gelistet.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
	Nicht zutreffend			
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-10 spiegeln den Stand vom 19.05.2021 wider. Es konnten keine relevanten Studien identifiziert werden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ATHOS-3 (LJ501-CRH01)	ja	ja	nein	ja [18]	ja [76, 79, 81, 82] Studien- ergebnisse [77, 83]	ja [12, 48, 57, 64, 67, 73-75]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LJ501-CRH01 ATHOS-3	RCT, doppelblind, parallel, multi-zentrisch, Phase III	Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren mit Katecholamin-refraktärer Hypotension definiert als Katecholamin-Gesamtbedarf von mehr als 0,2 µg/kg/min über mindestens sechs jedoch höchstens 48 Stunden, um den MAP auf einem Niveau von 55-70 mmHg zu erhalten Adäquate Volumensubstitution ¹ Klinischer High-Output-Schock charakterisiert durch: <ul style="list-style-type: none"> Zentralvenöse Sauerstoffsättigung >70% und CVP >8 mmHg oder Herzindex >2,3 l/min/m³ Kardiovaskulärer SOFA- 	Gesamtpopulation: <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n=158 mITT, n=172 ITT) LJPC-501 (n=163 mITT, n=172 ITT) Maßgebliche Teilpopulation (vs. zVT): <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n=115 mITT, n=128 ITT) LJPC-501 (n=114 mITT, n=118 ITT) 	Screening, Flüssigkeitstherapie und optimierte Standard-Vasopressor-Therapie: 6-48 Stunden Behandlung mit LJPC-501 oder Placebo: 0-48 Stunden Bei Bedarf erneute Einleitung der Behandlung oder Nachbeobachtung: 48-168 Stunden Nachbeobachtung (Sicherheit): Tag 28 Geplante Zwischenanalyse nachdem auswertbare Daten einschließlich Tag 28 für 150 Patienten vorlagen; Datenschnitt: 26.09.2016 Abschließender Datenschnitt: 23.02.2017	Studienorte (Anzahl der Zentren): USA [84] Australien (16) Kanada (7) Vereinigtes Königreich (8) Neuseeland (2) Finnland (3) Frankreich (2) Belgien (1) Deutschland (1) Studienzeitraum: 06.05.2015 bis 09.02.2017 Maßgebliche Teilpopulation (vs. zVT): n=195 (85,2%) USA/Kanada n=7 (3,1%) Europa n=27 (11,8%) Australien/Neuseeland (Anzahl der Zentren nicht bekannt)	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> Ansprechrate nach drei Stunden (MAP)² Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> Änderung des kardiovaskulären und Gesamt-SOFA-Scores nach 48 Stunden Explorative Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> Mortalität bis zum Tag 7 und Tag 28 Zeitraum der künstlichen Beatmung Dauer des ITS-Aufenthalts Dauer des Krankenhausaufenthalts Änderung der übrigen SOFA-

Score = 4	Scores nach 48 Stunden Post-hoc: <ul style="list-style-type: none"> • Dauer und Absetzen der Nierenersatztherapie bei akutem Nierenversagen Sicherheit und Verträglichkeit
<p>¹ Voraussetzung für den Einschluss war, dass die 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.</p> <p>² Anteil derjenigen Patienten, die nach drei Stunden auf die Behandlung ansprechen, d. h. MAP \geq 75 mmHg oder Anstieg um mindestens 10 mmHg gegenüber Baseline ohne Erhöhung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis</p> <p>µg: Mikrogramm, CSR: Clinical Study Report (klinischer Studienbericht), CVP: Zentralvenöser Druck, kg: Kilogramm, l: Liter, ITS: Intensivstation, ITT: Intention to treat, m³: Kubikmeter, MAP: Mittlerer arterieller Druck, min: Minute, mITT: Modified intention to treat (population), ml: Milliliter, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anzahl, RCT: Randomisierte klinische Studie, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, USA: Vereinigte Staaten von Amerika, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: CSR ATHOS-3-Studie [18]</p>	

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	LJPC-501	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
LJ501-CRH01 ATHOS-3	LJPC-501 wird i.v. mittels Infusion verabreicht. 0-3 Stunden: Anfangsdosis 20 ng/kg/min, dann 1,25-200 ng/kg/min titriert nach MAP-Zielbereich ¹ 3-48 Stunden: 1,25-40 ng/kg/min entsprechend dem MAP-Zielbereich ² 48 Stunden bis zum Absetzen: Schrittweise Dosisreduktion um höchstens 10 ng/kg/min alle 15 Minuten 48 Stunden bis zum Tag 7: Bei Bedarf Wiedereinleiten der Therapie (1,25-40 ng/kg/min) innerhalb von allerhöchstens drei Stunden; schrittweises Absetzen spätestens nach 7 Tagen (oder 168 Stunden)	Volumina und Titration entsprechend LJPC-501	<p>Vorbehandlung: Verabreichung von mindestens 25 ml/kg einer Kristalloid- oder Kolloidlösung innerhalb von höchstens 24 Stunden vor Behandlungsbeginn; aus Sicht des behandelnden Arztes ausgeglichener Flüssigkeitshaushalt Optimierung der Vasopressor-Therapie über mindestens sechs jedoch höchstens 48 Stunden vor Behandlungsbeginn verbunden mit dem Ziel, einen MAP von mindestens 65 mmHg (55-70) zu erreichen</p> <p>Begleitbehandlung: Während der ersten drei Stunden der Behandlung durften bis zu 750 ml einer i.v. Lösung zur Flüssigkeitstherapie verabreicht werden (darauf sollte jedoch möglichst verzichtet werden, da die Patienten bereits ausreichend substituiert waren). Die Dosierungen der Standard-Vasopressoren sollten während der ersten drei Stunden wenn möglich beibehalten werden, es sei denn, dies war zur Aufrechterhaltung des MAP erforderlich. Falls notwendig durften Inotropika wie Dobutamin oder Milirinon eingesetzt und auch titriert werden. Ausgenommen davon waren jedoch Adrenalin und Dopamin in inotrop wirksamen Dosierungen. Im Zeitraum zwischen drei und 48 Stunden und im Falle einer Weiterbehandlung bis zu 168 Stunden sollten die Prüfpräparate gemäß MAP nach einem vorgegebenen Schema titriert bzw. anschließend ausgeschlichen werden. Während dieser Phase sollten die konventionellen Vasopressoren abgesetzt werden, falls der MAP dies erlaubte. Die Patienten sollten während der Studie therapeutisch bestmöglich versorgt werden. Bereits bestehende Therapien durften fortgesetzt werden. Die Patienten erhielten systemische Antiinfektiva während der Behandlung. Abgesehen von den oben genannten</p>

Ausnahmen (Zeitraum 0-3 Stunden) gab es hinsichtlich der Begleitmedikationen keinerlei Einschränkungen.
¹ Der arterielle Zieldruck betrug mindestens 75 mmHg nach dreistündiger Dauerinfusion, der MAP sollte jedoch unterhalb von 85 mmHg bleiben. Die Prüfpräparate wurden nach einem vorgegebenen Schema unter engmaschiger hämodynamischer Überwachung titriert.
² Der MAP-Zielbereich betrug 65-70 mmHg und die Prüfpräparate wurden nach einem vorgegebenen Schema unter engmaschiger hämodynamischer Überwachung ausgeschlichen.
CSR: Klinischer Studienbericht (clinical study report), i.v.: Intravenös, kg: Kilogramm, MAP: Mittlerer arterieller Druck, min: Minute, ml: Milliliter, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, ng: Nanogramm
Quelle: CSR ATHOS-3-Studie (einschließlich Studienprotokoll) [18]

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen der ATHOS-3-Studie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT)

Charakteristika	Relevante Teilpopulation		Gesamtpopulation	
	Placebo	LJPC-501	Placebo	LJPC-501
<i>Demographische Charakteristika</i>				
Alter (Jahre) - N	115	114	158	163
Mittelwerte (SD)	63,1 (15,20)	62,4 (15,41)	62,5 (15,16)	62,1 (15,59)
Median (Spannweite)	65,0 (22-87)	62,5 (25-89)	65 (22-89)	63 (22-89)
<65 Jahre - n (%)	54 (47,0)	62 (54,4)	77 (48,7)	90 (55,2)
≥65 Jahre - n (%)	61 (53,0)	52 (45,6)	81 (51,3)	73 (44,8)
<75 Jahre - n (%)	85 (73,9)	83 (72,8)	116 (73,4)	122 (74,8)
≥75 Jahre - n (%)	30 (26,1)	31 (27,2)	42 (26,6)	41 (25,2)
Geschlecht - N	115	114	158	163
Weiblich - n (%)	39 (33,9)	49 (43,0)	55 (34,8)	71 (43,6)
Männlich - n (%)	76 (66,1)	65 (57,0)	103 (65,2)	92 (56,4)
Ethnische Gruppe - N	115	114	158	163
Weiß - n (%)	86 (74,8)	97 (85,1)	122 (77,2)	135 (82,8)
Schwarz oder Afroamerikaner - n (%)	17 (14,8)	9 (7,9)	19 (12,0)	14 (8,6)
Asiatisch - n (%)	6 (5,2)	1 (0,9)	8 (5,1)	5 (3,1)
Indigener Hawaiianer oder andere pazifische Inselbewohner - n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)
Indianisch oder Ureinwohner Alaskas - n (%)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,6)
Andere - n (%)	6 (5,2)	6 (5,3)	8 (5,1)	8 (4,9)
Geographische Region – N	115	114	158	163
USA/Kanada – n (%)	98 (85,2)	97 (85,1)	120 (75,9)	116 (71,2)
Europa – n (%)	2 (1,7)	5 (4,4)	14 (8,9)	19 (11,7)
Australien/Neuseeland – n (%)	15 (13,0)	12 (10,5)	24 (15,2)	28 (17,2)

Charakteristika	Relevante Teilpopulation		Gesamtpopulation	
	Placebo	LJPC-501	Placebo	LJPC-501
Body-Mass-Index (kg/m ²) – N	114	112	155	161
Mittelwerte (SD)	31,6 (9,42)	30,6 (8,78)	30,9 (9,25)	29,7 (8,32)
Median (Spannweite)	29,7 (14,2 - 66,7)	28,5 12,1 - 60,6	29,4 (13,4-66,7)	28,4 (12,1-60,6)
<18,5 – n (%)	5 (4,4)	3 (2,7)	7 (4,5)	7 (4,3)
≥18,5 bis <25 – n (%)	22 (19,3)	30 (26,8)	37 (23,9)	43 (26,7)
≥25 bis <30 – n (%)	33 (28,9)	27 (24,1)	40 (25,8)	42 (26,1)
≥30 – n (%)	54 (47,4)	52 (46,4)	71 (45,8)	69 (42,9)
<i>Krankheitsspezifische Charakteristika</i>				
MAP zur Screening-Visite (mmHg) - N	115	114	158	163
Mittelwert (SD)	64,9 (3,95)	65,5 (3,41)	65,4 (3,83)	65,5 (3,48)
Median (Spannbreite)	66,2 (53,5-70,5)	65,9 (55,8-72,8)	66,5 (53,5-74,3)	66,0 (55,8-73,7)
<65 - n (%)	45 (39,1%)	48 (42,1)	55 (34,8)	67 (41,1)
≥65 - n (%)	70 (60,9%)	66 (57,9)	103 (65,2)	96 (58,9)
Baseline-MAP (mmHg) - N	115	114	158	163
Mittelwert (SD)	64,7 (6,08)	66,2 (5,33)	65,4 (5,57)	66,4 (5,25)
Median (Spannbreite)	66,0 (43,3-80,0)	66,5 (47,3-92,3)	66,3 (43,3-80,0)	66,3 (47,3-92,3)
<65 - n (%)	45 (39,1)	40 (35,1)	50 (31,6)	52 (31,9)
≥65 - n (%)	70 (60,9)	74 (64,9)	108 (68,4)	111 (68,1)
APACHE II-Score zu Baseline (Punkte) - N	115	114	158	163
Mittelwert (SD)	29,8 (7,94)	27,2 (8,06)	28,7 (8,29)	27,3 (8,42)
Median (Spannbreite)	29,0 (12-51)	27,0 (9-52)	29,0 (12-51)	27,0 (9-54)
≤30 - n (%)	63 (54,8)	74 (64,9)	93 (58,9)	105 (64,4)
31-40 - n (%)	42 (36,5)	36 (31,6)	54 (34,2)	50 (30,7)
≥41 - n (%)	10 (8,7)	4 (3,5)	11 (7,0)	8 (4,9)
Screening-SOFA-Gesamtscore (Punkte) – N	115	114	158	158
Mittelwert (SD)	13,33 (3,230)	11,82 (2,819)	12,72 (3,310)	11,77 (2,839)
Median (Spannbreite)	13,00 (5-21)	12,00 (5-18)	13,00 (5-21)	12,00 (5-18)
CV Screening-SOFA-Score (Punkte) – N	115	114	158	163
Mittelwert (SD)	4,00 (0,000)	4,00 (0,000)	4,00 (0,000)	4,00 (0,000)
Median (Spannbreite)	4,00 (4-4)	4,00 (4-4)	4,00 (4-4)	4,00 (4-4)
Screening-SOFA-Score Atmung (Punkte) – N	115	114	158	163
Mittelwert (SD)	2,34 (1,067)	2,25 (1,149)	2,32 (1,118)	2,24 (1,099)
Median (Spannbreite)	2,00 (0-4)	2,00 (0-4)	2,00 (0-4)	2,00 (0-4)
Screening-SOFA-Score Nervensystem (Punkte) – N	115	114	158	163
Mittelwert (SD)	2,72 (1,267)	2,15 (1,416)	2,60 (1,321)	2,18 (1,496)
Median (Spannbreite)	3,00 (0-4)	2,00 (0-4)	3,00 (0-4)	2,00 (0-4)

Charakteristika	Relevante Teilpopulation		Gesamtpopulation	
	Placebo	LJPC-501	Placebo	LJPC-501
Screening-SOFA-Score Leber (Punkte) – N	115	111	158	159
Mittelwert (SD)	1,24 (1,189)	0,79 (0,964)	1,10 (1,185)	0,78 (0,972)
Median (Spannbreite)	1,00 (0-4)	0,00 (0-3)	1,00 (0-4)	0,00 (0-3)
Screening-SOFA-Score Blutgerinnung (Punkte) – N	115	113	158	162
Mittelwert (SD)	1,16 (1,204)	0,91 (1,023)	0,99 (1,154)	0,91 (1,042)
Median (Spannbreite)	1,00 (0-4)	1,00 (0-4)	0,50 (0-4)	1,00 (0-4)
Screening-SOFA-Score Niere (Punkte) – N	115	113	158	162
Mittelwert (SD)	1,87 (1,203)	1,70 (1,343)	1,70 (1,208)	1,65 (1,363)
Median (Spannbreite)	2,00 (0-4)	2,00 (0-4)	2,00 (0-4)	2,00 (0-4)
Baseline Albumin (g/dl) - N	114	109	156	154
Mittelwert (SD)	2,3 (0,59)	2,2 (0,66)	2,4 (0,56)	2,3 (0,66)
Median (Spannbreite)	2,3 (1,1-3,8)	2,2 (1,0-4,7)	2,4 (1,1-3,8)	2,2 (1,0-4,7)
<2,5 - n (%)	67 (58,8)	82 (75,2)	89 (57,1)	103 (66,9)
≥2,5 - n (%)	47 (41,2)	27 (24,8)	67 (42,9)	51 (33,1)
ScvO ₂ (%) - N	77	81	117	120
Mittelwert (SD)	77,0 (9,28)	77,2 (9,47)	77,2 (8,60)	77,6 (8,92)
Median (Spannbreite)	76,5 (35,0-96,0)	76,0 (44,9-99,0)	77,0 (35,0-96,5)	76,9 (44,9-99,0)
CVP (mmHg) – N	84	86	123	126
Mittelwert (SD)	12,9 (4,83)	13,3 (4,64)	12,8 (4,67)	13,7 (5,05)
Median (Spannbreite)	12,0 (1-28)	12,0 (5-30)	12,0 (1-28)	13,0 (5-35)
Herzindex (l/min/m ²) - N	58	53	73	69
Mittelwert (SD)	3,3 (0,92)	3,3 (0,89)	3,4 (1,01)	3,3 (0,93)
Median (Spannbreite)	3,1 (2,4-6,4)	3,0 (2,3-6,4)	3,2 (2,4-6,6)	3,0 (2,1-6,4)
Baseline-MELD-Score (Punkte) - N	115	114	158	163
Mittelwert (SD)	23,3 (6,97)	20,9 (7,54)	21,9 (7,28)	20,4 (7,46)
Median (Spannbreite)	24,0 (7-41)	21,5 (6-36)	23,0 (4-41)	21,0 (6-36)
<30 - n (%)	96 (83,5)	99 (86,8)	138 (87,3)	145 (89,0)
≥30 - n (%)	19 (16,5)	15 (13,2)	20 (12,7)	18 (11,0)
ARDS nach Röntgenbefund - N	115	113	158	162
Nein - n (%)	72 (62,6)	88 (77,9)	107 (67,7)	122 (75,3)
Ja - n (%)	43 (37,4)	25 (22,1)	51 (32,3)	40 (24,7)
ARDS aus der Vorgeschichte bekannt - N (%)	115	114	158	163
Nein - n (%)	85 (73,9)	95 (83,3)	125 (79,1)	136 (83,4)
Ja - n (%)	30 (26,1)	19 (16,7)	33 (20,9)	27 (16,6)
Sepsis (soweit ableitbar akut) - N (%)	115	114	158	163
Nein - n (%)	15 (13,0)	17 (14,9)	26 (16,5)	36 (22,1)
Ja - n (%)	100 (87,0)	97 (85,1)	132 (83,5)	127 (77,9)

Charakteristika	Relevante Teilpopulation		Gesamtpopulation	
	Placebo	LJPC-501	Placebo	LJPC-501
Ursache des distributiven Schocks - N	115	114	158	163
Sepsis - n (%)	100 (87,0)	97 (85,1)	132 (83,5)	127 (77,9)
Andere/Verdacht auf Sepsis - n (%)	4 (3,5)	7 (6,1)	11 (7,0)	20 (12,3)
Vasoplegie - n (%)	5 (4,3)	6 (5,3)	9 (5,7)	10 (6,1)
Pankreatitis - n (%)	4 (3,5)	4 (3,5)	4 (2,5)	6 (3,7)
Andere - n (%)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)
Vasopressin während der letzten sechs Stunden vor der Randomisierung - N	115	114	158	163
Nein - n (%)	10 (8,7)	7 (6,1)	47 (29,7)	50 (30,7)
Ja - n (%)	105 (91,3)	107 (93,9)	111 (70,3)	113 (69,3)
Zahl der Vasopressoren zu Baseline - N	≥2	≥2	158	163
Mittelwert (SD)	Nicht bestimmt	Nicht bestimmt	2,0 (0,74)	1,9 (0,80)
Median (Spannbreite)			2,0 (1-4)	2,0 (1-4)
Ein - n (%)			43 (27,2)	49 (30,1)
Zwei - n (%)			83 (52,5)	81 (49,7)
Drei - n (%)			28 (17,7)	26 (16,0)
Vier - n (%)			4 (2,5)	7 (4,3)
Noradrenalin-Äquivalenzdosis zu Baseline (µg/kg/min) - N	115	114	158	163
Mittelwert (SD)	0,50 (0,459)	0,47 (0,326)	0,48 (0,445)	0,45 (0,353)
Median (Spannbreite)	0,35 (0,13-3,80)	0,37 (0,08-1,72)	0,34 (0,05-3,80)	0,33 (0,08-2,58)
<0,2 - n (%)	8 (7,0)	14 (12,3)	15 (9,5)	20 (12,3)
≥0,2 bis <0,35 - n (%)	49 (42,6)	36 (31,6)	68 (43,0)	63 (38,7)
≥0,35 bis <0,50 - n (%)	20 (17,4)	31 (27,2)	27 (17,1)	34 (20,9)
≥0,5 - n (%)	38 (33,0)	33 (28,9)	48 (30,4)	46 (28,2)
<p>µg: Mikrogramm, ARDS: Akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome), CV: kardiovaskulär (cardiovascular), CVP: Zentralvenöser Druck (central venous pressure), dl: Deziliter, g: Gramm, kg: Kilogramm, l: Liter, m²: Quadratmeter, MELD: Model for End-stage Liver Disease, min: Minute, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe, N: Anzahl verfügbarer Patientendaten, RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie, ScvO₂: Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (central venous oxygen saturation), SD: Standardabweichung, USA: Vereinigte Staaten von Amerika, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quelle: G-BA-Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.1.2.2.2, Tabelle 14.2.2.1.1, Tabelle 14.2.2.2.1, Tabelle 14.2.2.3.1, Tabelle 14.2.2.4.1, Tabelle 14.2.2.5.1, Tabelle 14.2.2.6.1, Tabelle 14.2.2.7.1 [20]</p> <p>CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.1.2.2.2, Tabelle 14.2.4.1.3.1, Tabelle 14.2.2.2.1, Tabelle 14.2.2.3.1, Tabelle 14.2.2.4.1, Tabelle 14.2.2.5.1, Tabelle 14.2.2.6.1, Tabelle 14.2.2.7.1 [18]</p>				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt

wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studienbeschreibung

Die zulassungsbegründende ATHOS-3-Studie (LJ501-CRH01) ist eine internationale, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von LJPC-501 bei Patienten mit distributivem Schock und Katecholamin-refraktärer Hypotonie. Voraussetzung für den Einschluss in die Studie war, dass die Patienten trotz Volumensubstitution (mindestens 25 ml/kg während der letzten 24 Stunden bei ausgeglichenem Flüssigkeitshaushalt) mehr als 0,2 µg/kg/min Noradrenalin, ausgedrückt als Äquivalenzdosis, benötigten, um einen arteriellen Zieldruck von bestenfalls mindestens 65 mmHg (55-70) zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten. Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung musste oberhalb von 70% und der CVP oberhalb von 8 mmHg liegen oder der Herzindex über 2,3 l/min/m² zur Charakterisierung eines (distributiven) High-Output-Schocks.

Die Randomisierung erfolgte anhand einer Computer-generierten Randomisierungsliste. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Pharmazeut der jeweiligen Studienzentren hatte Kenntnis von der Gruppenzuteilung, war jedoch anderweitig nicht an der Studie beteiligt. Die Prüfpräparate waren äußerlich nicht unterscheidbar und in den Intensivstationen war eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Patienten wurden den Gruppen im Verhältnis 1:1 zugeteilt und nach den Faktoren Screening-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) sowie nach ihrem APACHE-Score (≤30, 31-40 oder ≥41 Punkte) stratifiziert.

Vor der Randomisierung wurde die Therapie mit Standard-Vasopressoren optimiert, um einen arteriellen Zieldruck von möglichst 65 mmHg zu erreichen, was international einschließlich Deutschland dem Standard entspricht [9]. Die Dosis der konventionellen Vasopressoren sollte während der ersten drei Stunden der Behandlung mit den Prüfpräparaten möglichst stabil erhalten werden, es sei denn, eine Anpassung der Katecholamindosis war akut erforderlich, um den MAP aufrecht zu erhalten. Der Ziel-MAP betrug in diesem Zeitraum mindestens 75 mmHg. Die anfängliche Dosis betrug 20 ng/kg/min LJPC-501 oder ein entsprechendes Volumen der Placebolösung, jeweils verabreicht als Infusion. Je nach MAP durften während der ersten drei Stunden Dosen zwischen 1,25 bis zu 200 ng/kg/min LJPC-501 oder entsprechende Placebovolumina verabreicht werden. Anschließend wurde die Dosis der Prüfpräparate bis zur 48igsten Stunde nach einem vorgegebenen Schema an den jeweils aktuell gemessenen MAP angepasst. Die LJPC-501-Dosis betrug während dieser Phase mindestens 1,25 aber höchstens 40 ng/kg/min. Ziel war es dabei, den MAP auf einem Niveau von 65-70 mmHg zu halten und gleichzeitig die konventionellen Vasopressoren schrittweise abzusetzen. Die Vasopressoren

sollten nach den institutseigenen Protokollen titriert werden. Protokollgemäß waren Dosisanpassungen auch für den Fall vorgesehen, dass ein Patient überschießend reagiert (Bluthochdruck) oder toxische Reaktionen zeigt. Nach Ablauf von 48 Stunden wurden die Prüfpräparate ausschleichend abgesetzt. Für den Fall, dass der kardiovaskuläre SOFA-Score nach dem Absetzen erneut einen Wert von vier erreichte, konnte der Prüfarzt die Behandlung erneut einleiten, allerdings innerhalb von allerhöchstens drei Stunden. Die Infusionen durften protokollgemäß bis längstens 168 Stunden bezogen auf den Infusionsbeginn fortgesetzt werden und wurden anschließend ausschleichend abgesetzt.

Die letzte Studienvisite war planmäßig am siebten Tag vorgesehen oder für den Fall, dass die Patienten über 48 Stunden hinaus behandelt wurden, an Tag 7 aber mindestens drei Tage bezogen auf das Behandlungsende. Eine Nachkontrolle war am 28igsten Tag relativ zum Behandlungsbeginn vorgesehen. Die Studie dauerte für den einzelnen Patienten höchstens 32 Tage (bis zu 48 Stunden vor der Randomisierung und 28 ± 2 Tage nach Behandlungsbeginn). Abbildung 4-6 zeigt das Flussdiagramm der Studie.

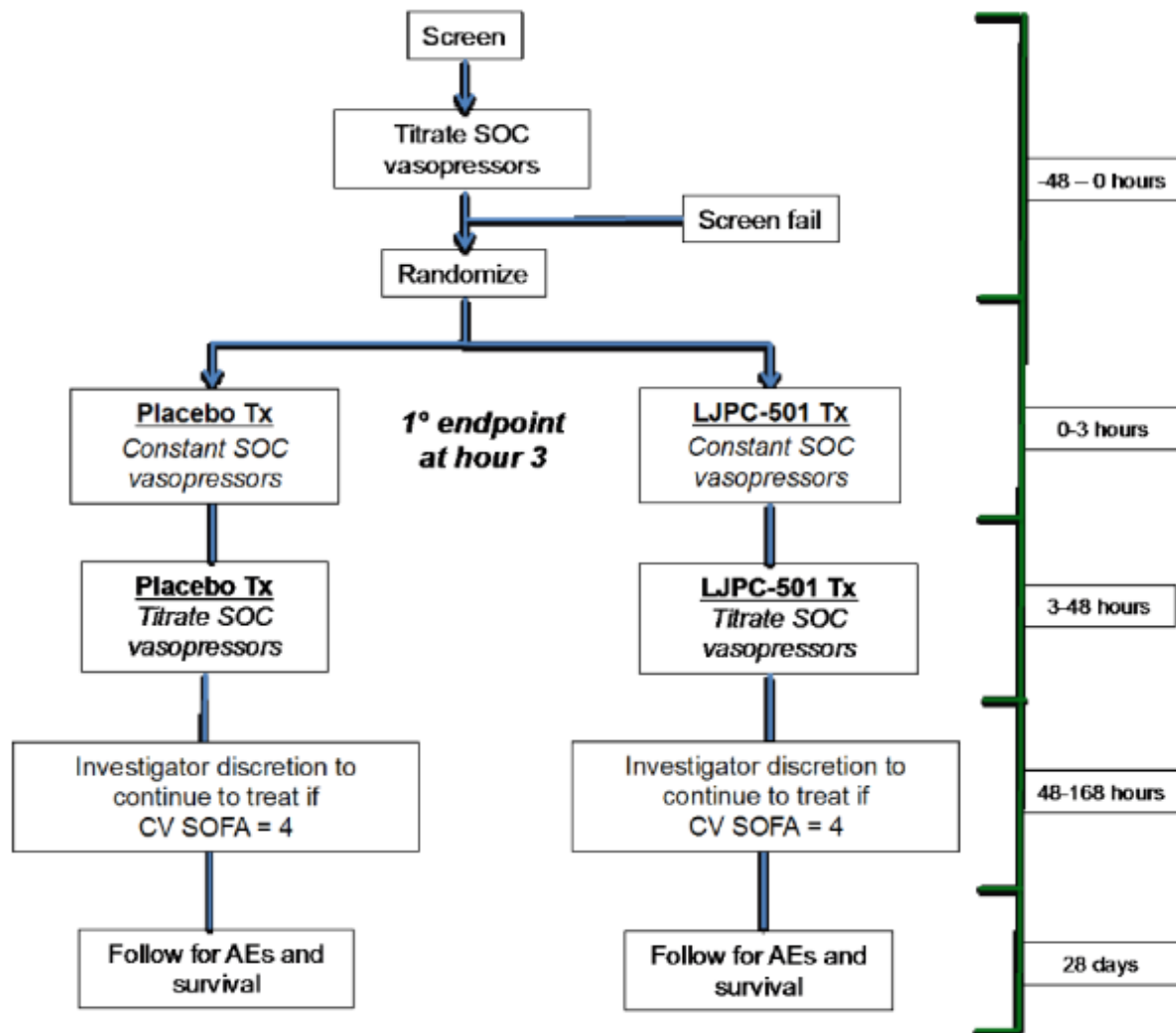


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der ATHOS-3-Studie

AE: Unerwünschtes Ereignis (adverse event), CSR: Klinischer Studienbericht (clinical study report), CV: Kardiovaskulär (cardiovascular), LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), SOC: Systemorganklasse (system organ class), SOFA: Sequential organ failure assessment, Tx: Behandlung (treatment)

Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Abbildung 1 [18]

Gemäß Fachinformation von Giapreza® ist die Dosis während der ersten drei Stunden auf 80 ng/kg/min begrenzt [4], während in der ATHOS-3-Studie die Dosis während der ersten drei Stunden auf bis 200 ng/ml/kg erhöht werden durfte. Insgesamt 26/163 Patienten der Gesamtpopulation der LJPC-501-Gruppe erhielten Dosen oberhalb von 80 ng/kg/min (CSR Tabelle 60). Bei der relevanten Teilpopulation betraf dies 21 Patienten, die mit Dosen zwischen 90 und 200 ng/kg/min LJPC-501 behandelt worden waren (G-BA Zusatzanalyse 2: Tabelle 14.3.1.5). Dies entspricht einem Anteil von 18,4% und liegt daher unterhalb der seitens des IQWiG festgelegten Grenze, wonach 80% der Studienteilnehmer das Einschlusskriterium bezüglich der Prüflintervention erfüllen müssen [68].

Eine Zwischenanalyse war prospektiv geplant, nachdem 150 Patienten mit auswertbaren Datensätzen die Nachkontrolle am Tag 28 abgeschlossen hatten. Die Daten wurden durch einen unabhängigen Statistiker gemäß SAP und Zwischenanalyseplan nicht verblindet ausgewertet. Die Ergebnisse dienen einem unabhängigen Datenüberwachungsgremium (Data Safety Monitoring Board, DSMB) als Entscheidungsgrundlage über den weiteren Verlauf der Studie. Ziel der Zwischenanalyse war es nicht, die Studie aus Gründen der Futilität oder Wirksamkeit vorzeitig zu beenden. Die Zwischenanalyse bezieht sich auf den Stichtag 26.09.2016 und nach Review der Daten kam das DSMB zu dem Schluss, dass die Studie wie geplant fortgeführt werden konnte.

Zusätzlich traf sich das DSMB im Studienverlauf mindestens viermal jährlich, um die unverblindeten Sicherheitsdaten zu bewerten und gegebenenfalls eine Entscheidung hinsichtlich des weiteren Studienverlaufs zu treffen.

Die vorliegende Nutzenbewertung bildet den finalen Datenschnitt datiert zum 23.02.2017 ab. Zur Bewertung des Zusatznutzens von LJPC-501 wird die Teilpopulation derjenigen Patienten herangezogen, die zum Zeitpunkt Baseline mindestens zwei Vasopressoren erhalten haben, um die vom G-BA festgelegte optimierte Standardtherapie abzubilden.

Die relevante Teilpopulation umfasst 229 (71,3 %) der 321 Patienten der Gesamtpopulation. Insgesamt 144 Patienten (62,9 %) der Patienten der relevanten Teilpopulation haben die Studie beendet (planmäßig zum Tag 7). Achtzig Patienten (34,9 %) sind zuvor verstorben und fünf Patienten (2,2 %) sind aus anderen Gründen vorzeitig ausgeschieden. Protokollverletzungen sind bei 15 Patienten (6,6 %) vorgekommen, die in die primäre mITT-Analyse eingegangen sind. Keiner der Patienten ist im Studienverlauf aus der Nachbeobachtung gefallen (planmäßig bis zum Tag 7). Die Nachkontrolle an Tag 28 hat bei allen, nachweislich noch lebenden Patienten protokollgemäß stattgefunden (49,8 %). Bei nur einem Patienten der Vergleichsgruppe (0,9 %) konnte nicht geklärt werden, ob der Patient an Tag 28 noch am Leben war (Zusatzanalysen Tabelle 14.1.1.1.2) [20].

Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs betrug die mittlere Behandlungsdauer (SD) 43,3 (22,30) Stunden. Die Patienten der Placebogruppe wurden signifikant kürzer behandelt als diejenigen der LJPC-501-Gruppe ($39,8 \pm 14,49$ vs. $46,7 \pm 27,49$ Stunden, $p=0,0052$). Die Behandlungsdauer schwankte zwischen 0,7 bis zu 60,1 Stunden bei den Placebo-Patienten und zwischen 3,5 bis zu 168,0 Stunden bei den mit LJPC-501 Behandelten (Tabelle 24 CSR) [18]. Die Patienten der relevanten Teilpopulation wurden durchschnittlich über 38,3 (15,37) Stunden mit Placebo und 46,0 (28,07) Stunden mit LJPC-501 behandelt ($p=0,0116$). Dabei schwankte die Behandlungsdauer zwischen 0,7 und 51,0 bzw. 3,5 und 168,0 Stunden und der Median betrug 48,0 Stunden in beiden Gruppen (G-BA Zusatzanalysen 2: Tabelle 14.3.1.1).

Patientencharakteristika

An der ATHOS-3-Studie nahmen Erwachsene jeden Alters mit Katecholamin-refraktärem, distributivem Schock teil, deren Herzkreislaufsystem bereits stark eingeschränkt war (höchst möglicher, kardialer SOFA-Score). Die Ausschlusskriterien waren nicht so restriktiv, dass es eine hochselektierte Gruppe aus Schockpatienten ausgewählt worden wäre. So konnten

beispielsweise Patienten mit schweren Nierenerkrankungen an der Studie teilnehmen und lediglich Patienten mit Leberversagen im Endstadium und einer Lebenserwartung unter 12 Stunden waren ausgeschlossen (für eine vollständige Liste siehe Tabelle 4-117).

Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf die maßgebliche Teilpopulation, wenn nicht anders angemerkt.

Etwa jeweils die Hälfte der Patienten war unter 65 Jahre bzw. mindestens 65 Jahre alt und der Großteil war männlich (61,6 %). Ein erheblicher Anteil der Patienten (46,9 %) war adipös, gekennzeichnet durch einen BMI von mindestens 30 kg/m². Bezogen auf Baseline hatte sich bei 62,9 % der Patienten der MAP auf einem Niveau von mindestens 65 mmHg stabilisiert [9, 10].

Der mittlere (SD) APACHE II-Ausgangswert lag bei 28,5 (8,09; Median 28,0 Punkte) und 40,2 % der Patienten wiesen einen Score von ≥ 31 bei einer Gesamtpunktzahl von 40 Punkten auf (Zusatzanalysen Tabelle 14.1.1.2.2). Dies bedeutet, dass es sich mehrheitlich um sehr kritisch Kranke mit einem hohen Sterberisiko und sehr schlechter Prognose handelt. Bei Intensivpatienten beträgt die durchschnittliche Krankenhaussterblichkeit bei einem APACHE II-Score zwischen 30 und 34 Punkten 73 % und steigt beginnend mit Werten von 35 Punkten weiter auf 84 % an [58]. Der Screening-SOFA-Index lag durchschnittlich (SD) bei 12,59 (3,123) Punkten (Zusatzanalysen Tabelle 14.2.2.2.1). Der SOFA-Index umfasst insgesamt 24 Punkte und bereits beginnend mit einem Score von zwei Punkten ist die Letalität erhöht [9]. Daher bestätigt auch der SOFA-Score, dass es sich bei dem Studienkollektiv um sehr kritisch Kranke handelt. Bei 14,8 % der Patienten lag der MELD-Ausgangswert bei mindestens 30 Punkten (Zusatzanalysen Tabelle 14.1.2.2.2). Bei Patienten mit akutem Leberversagen scheint ein MELD-Wert oberhalb von 30 prognostisch ungünstig zu sein [85]. Bei 29,8 % der Patienten lag laut Röntgenbefund ein ARDS vor und 21,4 % der Patienten gaben eine entsprechende Vorgeschichte an (Zusatzanalysen Tabelle 14.1.2.2.2).

Bei der Mehrzahl der Patienten (86 %) lag dem Verteilungsschock eine Sepsis zugrunde und bei weiteren 4,8 % der Studienteilnehmer hatte der Schock eine andere, möglicherweise durch Sepsis bedingte Ursache. Bei 4,8 % der Patienten lautete die Diagnose Vasoplegie und bei 0,9 % Pankreatitis. Andere Gründe wurden bei weiteren 3,5 % der Patienten als ursächlich für den Schock genannt (Zusatzanalysen Tabelle 14.2.2.2.1).

Die demographischen und Patientencharakteristika bezogen auf Baseline unterschieden sich im Gruppenvergleich bei der relevanten Teilpopulation nicht, mit den folgenden Ausnahmen (jeweils Placebo vs. LJPC-501, Mittelwerte \pm SD, Wilcoxon-Rangsummentest, wenn nicht anders angegeben): Albuminwert (2,3 \pm 0,59 vs. 2,2 \pm 0,66 g/dl, p=0,0230), MELD-Score (23,3 \pm 6,97 vs. 20,9 \pm 7,54 Punkte, p=0,0134), APACHE II-Score (29,8 \pm 7,94 vs. 27,2 \pm 8,06 Punkte, p=0,0272) und ARDS nach Röntgenbefund (37,4 % vs. 22,1 %, p=0,0139; exakter Test nach Fisher) (Zusatzanalysen Tabelle 14.1.2.2.2). Für den SOFA-Ausgangswert liegt keine statistische Auswertung vor.

Bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe lag zu Studienbeginn (Baseline) öfter eine Hypoalbuminämie vor als bei den Patienten der Placebogruppe, gekennzeichnet durch einen Albuminwert unterhalb von 2,5 g/dl (75,2 % vs. 58,8 %, p-Wert nicht berechnet). Der durchschnittliche Albuminspiegel unterschied sich signifikant zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,0230$). Bei Patienten im septischen Schock gilt eine Hypoalbuminämie als prognostisch ungünstig, verbunden mit einem erhöhten Sterberisiko [56]. Vorausgesetzt, der Unterschied der Albumin-Ausgangswerte zwischen den Behandlungsgruppen ist klinisch relevant, würde dies einen Nachteil für LJPC-501 bedeuten. Der mittlere MELD-Ausgangswert war bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe um 2,4 Punkte niedriger (besser) im Vergleich zur Placebogruppe und es ist zumindest fraglich, ob dieser relativ kleine Unterschied prognostisch von Bedeutung ist. Der Anteil derjenigen Patienten, deren MELD-Ausgangswerte im prognostisch ungünstigen Bereich von 30 Punkten und mehr lagen, unterschied sich im Gruppenvergleich jedoch nicht (16,5 % Placebo vs. 13,2 % LJPC-501, $p=0,5778$, exakter Test nach Fischer). Die mittleren APACHE II-Scores unterschieden sich zwischen Placebo und LJPC-501 signifikant um etwa 2,5 Punkte (29,8 vs. 27,2). Es ist jedoch unklar, ob dieser Unterschied eine prognostische Relevanz besitzt. Die Arbeitsgruppe um Knaus, die den APACHE II-Score entwickelt hat, ordnet Werte zwischen 25 und 29 Punkten hinsichtlich des Sterberisikos der gleichen Gruppe zu [58]. Bei Betrachtung der APACHE II-Kategorien zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ($p=0,1414$, Chi-Quadrat-Test). Die Patienten der LJPC-501-Gruppe wiesen gegenüber der Kontrollgruppe zu Baseline durchschnittlich (SD) einen etwas niedrigeren (besseren) SOFA-Score auf ($11,82\pm 2,819$ vs. $13,33\pm 3,230$ Punkte). Nach den Röntgenbefunden lag bei den Patienten der Placebogruppe häufiger ein ARDS vor als bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe (37,4 % vs. 22,1 %, $p=0,0139$, exakter Test nach Fischer) (Zusatzanalysen Tabelle 14.1.2.2.2) [20]. Bei Patienten mit Sepsis ist die Diagnose ARDS prognostisch ungünstig [86].

In der Gesamtschau ergibt sich eine möglicherweise ungünstigere Prognose bei der Teilpopulation der LJPC-501-Gruppe hinsichtlich des Merkmals Hypoalbuminämie und unter Umständen ein Vorteil in Bezug auf die Diagnose ARDS und gegebenenfalls SOFA. Bei Betrachtung des Endpunkts 28-Tage-Sterblichkeit zeigt sich weder für den Albuminwert noch ARDS-Befund ein Beleg für eine signifikante Interaktion. Die Analyse der Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie bestätigt diese Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10) [18, 20]. Die übrigen signifikanten Unterschiede sind aufgrund ihrer geringen Ausprägung klinisch nicht von Bedeutung. Für den SOFA-Index liegt keine Auswertung vor. Bei der Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie (mITT) ergibt sich für keines der untersuchten demographischen und Patientencharakteristika ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (CSR Tabelle 14.1.2.2.2) [18].

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die ATHOS-3-Studie fand hauptsächlich in Zentren in den USA gefolgt von Australien, Kanada und dem Vereinigten Königreich statt. Nur 33 Patienten stammten aus Europa [18]. Lediglich 7 Patienten der maßgeblichen Teilpopulation wurden in Europa rekrutiert [20].

Studienpopulation

Der Großteil der Teilnehmer der ATHOS-3-Studie waren Weiße (79,9 % Zusatzanalyse Tabelle 14.1.2.2.2), was dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Insgesamt 11,4 % der Studienteilnehmer waren Schwarze oder Afroamerikaner und dieser Anteil ist vermutlich etwas höher als es in einer Studie in Deutschland der Fall wäre. Bei Schwarzen ist die physiologische Plasma-Reninaktivität niedriger als bei Weißen, wodurch es konsekutiv zu niedrigeren Angiotensin II-Spiegeln kommt [87]. Da LJPC-501 in therapeutischen Dosierungen verabreicht und je nach Ansprechen titriert wird, ist dieser Unterschied von untergeordneter klinischer Bedeutung.

In Deutschland wird die Diagnose septischer Schock häufig bei Älteren gestellt und die Diagnose Sepsis 1,8fach häufiger bei Männern als bei Frauen [88]. Die Teilnehmer der ATHOS-3-Studie waren durchschnittlich (SD) 62,7 (15,27) Jahre alt und 49,3 % hatten mindestens ein Alter von 65 Jahren erreicht. Insgesamt 26,6 % der Studienteilnehmer waren mindestens 75 Jahre alt (Teilpopulation) [20]. Übereinstimmend mit Deutschland war der Anteil männlicher Patienten um das 1,6-Fache höher als derjenige der weiblichen Teilnehmer (61,6 % männlich vs. 38,4 % weiblich; Teilpopulation) [20, 88].

Da in die Zusatzanalyse für die relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie nur 7 Patienten aus Europa eingingen und die Patientencharakteristika der Gesamtpopulation und derjenigen der relevanten Teilpopulation augenscheinlich vergleichbar sind (Tabelle 4-14), wird nachfolgend teilweise auch auf das Gesamtkollektiv eingegangen.

Bezogen auf die Gesamtpopulation (mITT) waren das Körpergewicht ($p=0,0003$) und der BMI ($p=0,026$) bei den Patienten aus Europa und Australien/Neuseeland niedriger als bei den Patienten aus den USA oder Kanada (CSR Tabelle 14.1.2.2.5). Der Patientenanteil mit niedrigem Albuminspiegel ($<2,5$ g/dl) unterschied sich regional und war in den USA/Kanada (69,7 %) und Europa (51,6 %) höher als in Australien und Neuseeland (33,3 %, $p<0,0001$). Die europäischen Patienten hatten eine etwas bessere Prognose (APACHE II-Score) als die Patienten aus den USA/Kanada und Australien/Neuseeland. Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen ein ARDS aus der Krankenschicht bekannt war, war in Australien/Neuseeland mit 3,8 % am niedrigsten gefolgt von Europa (15,2 %) und den USA/Kanada (22,5 %) ($p=0,0067$). Die Diagnose Sepsis lag bei mehr Patienten aus den USA/Kanada (86,4 %) verglichen mit Europa (57,6 %) und Australien/Neuseeland (69,2 %, $p<0,0001$) vor. Die Patienten aus Europa ($324,95\pm 446,859$ pg/ml) und Australien/Neuseeland ($350,20\pm 541,320$ pg/ml) wiesen höhere endogene Angiotensin II-Spiegel (Mittelwert \pm SD) auf als die Teilnehmer aus den USA ($252,08\pm 481,080$ pg/ml; $p=0,0055$) (CSR Tabelle 14.1.2.2.5). Mit Ausnahme der Diagnose Sepsis hatte bei Betrachtung der Gesamtpopulation keiner dieser Parameter im Interaktionstest einen signifikanten Einfluss auf den Behandlungseffekt (MAP-Ansprechratenach drei Stunden) (CSR Tabelle 14.2.9.1.1) [18]. Die Analyse der Teilpopulation bestätigt diese Ergebnisse, allerdings war auch der Interaktionstest für das Merkmal Sepsis nicht signifikant (siehe Abschnitt 4.3.1.3.10) [20].

Abril und Kollegen (2019) haben weitere retrospektive Analysen der ATHOS-3-Studie publiziert, um regionale Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika und Behandlung des refraktären, vasodilatorischen Schocks aufzudecken. Die Patienten aus Europa wiesen zum Zeitpunkt Baseline durchschnittlich (SD) einen niedrigeren SOFA-Score ($10,39 \pm 3,391$ Punkte) auf als die Patienten aus Kanada ($11,49 \pm 2,874$ Punkte), Australien/ Neuseeland ($12,22 \pm 2,935$ Punkte) und den USA ($12,70 \pm 3,034$ Punkte; $p=0,0007$) [57].

Die Teilpopulation der ATHOS-3-Studie wies im Median (Spannbreite) einen APACHE II-Score von 27,0 (9-52) und einen Screening-SOFA-Score von 13,0 (5-21) auf [20]. Laut einer repräsentativen Umfrage unter 454 deutschen Intensivstationen lag der APACHE II-Score bei Patienten mit septischem Schock im Jahr 2003 im Median (Spannbreite) bei 21 (14-25) und der SOFA-Score bei 10 (7-13) [89]. Die Patienten der Teilpopulation hatten somit eine etwas schlechtere Prognose als Intensivpatienten mit septischem Schock durchschnittlich in Deutschland. Dies ist vermutlich durch die Tatsache zu erklären, dass es sich bei den Studienteilnehmern um Vasopressor-refraktäre Patienten mit ohnehin sehr ungünstiger Prognose handelt.

Bei den in den USA ansässigen Patienten (24 %) wurde häufiger ein ARDS diagnostiziert verglichen mit denjenigen aus Kanada (13,9 %), Europa (15,2 %) und Australien (3,8 %, $p=0,0072$). Bei den aus Europa und Australien stammenden Patienten (57,6 % bzw. 69,2 %) lag dem Schock weniger häufig eine Sepsis zugrunde als bei den Teilnehmern aus den USA und Kanada (86,5 % bzw. 86,1 %, $p=0,0001$) [57]. Ob es sich hierbei tatsächlich um regionale Unterschiede handelt oder dies einen Zufallsbefund darstellt, ist nicht ableitbar.

Nach den Ergebnissen einer Studie der „Surviving Sepsis Campaign“ kann sich das Management von Sepsis-Patienten regional unterscheiden. Stehen beispielsweise nur wenige Intensivbetten zur Verfügung, werden viele Patienten zunächst auf Normalstationen behandelt, bis ihr Zustand sich entweder verbessert hat oder eine Überweisung auf die ITS erforderlich wird. Die Anzahl der Intensivbetten pro Kopf ist in den USA höher als in Europa [90]. Allerdings trifft dies nicht auf Deutschland zu, das hinsichtlich der Zahl der Intensivbetten pro 100.000 Einwohner unter den OECD-Staaten führend ist (33,9 im Jahr 2017 in Deutschland vs. 25,8 im Jahr 2018 in den USA) [91]. In den USA werden verglichen mit Europa mehr Patienten direkt aus der Notfallaufnahme auf die ITS verlegt. Die Ergebnisse einer groß angelegten Studie der „Surviving Sepsis Campaign“ legen nahe, dass europäische Patienten zum Zeitpunkt der ITS-Aufnahme kränker sind als dies in den USA der Fall zu sein scheint. Nach den Ergebnissen einer nach Schweregrad und Risikofaktoren adjustierten Analyse unterscheidet sich die ITS- oder Krankenhaussterblichkeit jedoch nicht signifikant zwischen den Regionen. Bei nicht adjustierter Analyse war die Sterblichkeit in Europa signifikant höher als in den USA [90]. In der ATHOS-3-Studie waren die europäischen Patienten demgegenüber weniger kritisch krank als die Gesamtpopulation und die 28-Tage-Sterblichkeit war demgemäß in Europa niedriger als in den USA/Kanada [80].

Die 28-Tage-Sterblichkeit betrug 50 % bei dem Gesamtkollektiv und 55 % bei der relevanten Teilpopulation der ATHOS-3-Studie [18, 20]. Laut einer Auswertung der deutschlandweiten Fallpauschalen-bezogenen Krankenhausstatistik lag die Krankenhaussterblichkeit von

Patienten mit septischem Schock im Jahr 2013 bei 58,8 % [88]. Laut Sozialdaten einer deutschen Krankenkasse betrug die Krankenhausmortalität bei septischem Schock 56,7 % und weitere 5 % verstarben innerhalb der ersten 30 Tage nach der Entlassung [92]. Die Mortalität bedingt durch einen septischen Schock ist demnach in zumindest vergleichbarer Größenordnung bzw. bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie tendenziell etwas niedriger.

Laut einer repräsentativen Umfrage unter 454 deutschen Intensivstationen aus dem Jahr 2003 bleiben Patienten mit septischem Schock durchschnittlich 10,9 Tage auf der ITS [89]. Nach einer prospektiven Kohortenstudie in einem deutschen Universitätskrankenhaus (2012-2013) dauert der ITS-Aufenthalt von Sepsis-Patienten je nach zugrunde liegender Ursache durchschnittlich 7,9 bzw. 12,6 Tage (Median) [93]. Die Teilnehmer der ATHOS-3-Studie verbrachten im Median 16 [95 % KI 24-20] Tage auf der ITS (Teilpopulation) [20]. Die etwas längere ITS-Verweildauer der Studienteilnehmer im Vergleich zum Durchschnitt in Deutschland ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass es sich bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie um ein Subkollektiv aus sehr kranken Patienten mit besonders schlechter Prognose handelt.

Die Zahl der Intensivbetten pro 100.000 Einwohner unterscheidet sich in Deutschland nach Angaben des Instituts der deutschen Wirtschaft deutlich zwischen den Bundesländern und schwankt zwischen 62,9 in Mecklenburg-Vorpommern und 29,2 in Bayern [94]. Daher ist anzunehmen, dass es auch innerhalb von Deutschland regionale Unterschiede hinsichtlich der medizinischen Versorgung von Schockpatienten gibt und sich die Patientenkollektive und/oder Versorgung möglicherweise auch zwischen einzelnen Krankenhäusern unterscheiden. Z. B. abhängig davon, wie schnell ein Krankenhaus im Einzelfall erreichbar ist oder wie groß das Krankenhaus ist. Beispielsweise schwankt die Krankenhaussterblichkeit bei Patienten mit schwerer Sepsis laut einer repräsentativen Umfrage unter 454 deutschen Intensivstationen deutlich, je nachdem, ob es sich um ein kleines, nicht universitäres Krankenhaus mit höchstens 200 Betten (48,8 %), ein Krankenhaus mit mehr als 600 Betten (60,6 %) oder ein Universitätskrankenhaus (60,0 %) handelt. Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant [89].

Nach den Ergebnissen der ATHOS-Studie scheint es regionale Unterschiede hinsichtlich der Patientenpopulationen zu geben. Ob es sich hierbei um tatsächliche, systematische Unterschiede zwischen den Studienländern oder um Zufallsbefunde handelt, ist nicht nachweisbar. Dies schließt eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext jedoch nicht aus, da es auch innerhalb Deutschlands Unterschiede gibt. So kann die Zahl der Intensivbetten oder die Morbidität der Patienten mit refraktärem distributiven Schock variieren. Dies wird vergleichbar durch die an der ATHOS-3-Studie beteiligten Studienländer abgebildet.

Bei der Mehrzahl der Teilnehmer der ATHOS-3-Studie wurde ein septischer Schock diagnostiziert und bei weiteren Patienten lag eine entsprechende Verdachtsdiagnose vor. Das Studienprotokoll enthält keine Vorgaben hinsichtlich der Diagnose Sepsis [95]. Im Jahr 2016 veröffentlichten die „Society of Critical Care Medicine“ und die „European Society of Intensive Care Medicine“ die Ergebnisse einer Konsensuskonferenz, deren Ziel es war, eine neue Definition der Sepsis anhand evidenzbasierter Prinzipien zu erarbeiten. Nach dieser

sogenannten Sepsis-3-Definition ist die Sepsis eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursacht wird. Dabei liegt eine Organdysfunktion dann vor, wenn sich der SOFA-Score um mindestens zwei Punkte ändert. Der Begriff „schwere“ Sepsis entfällt, da eine leichte Sepsis bei diesem Konzept nicht existiert. Patienten mit septischem Schock können durch eine persistierende, Vasopressor-pflichtige Hypotonie, um einen Ziel-MAP von mindestens 65 mmHg zu erhalten, und einen Laktatwert oberhalb von 2 mmol/l trotz adäquater Volumensubstitution identifiziert werden. Die im Jahr 2001 veröffentlichte Sepsis-2-Definition beinhaltete noch die sogenannten SIRS-Kriterien (Systemic Inflammatory Response Syndrome), da die Sepsis zu diesem Zeitpunkt als überschießende Entzündungsreaktion betrachtet wurde. Die Definition der Sepsis als Infektion mit mindestens zwei von vier SIRS-Kriterien wurde jedoch zunehmend kritisch hinterfragt, da diese eine zu geringe Spezifität und zu große Sensitivität aufwiesen. Sie sind daher nicht mehr Teil der derzeit gültigen Sepsis-3-Definition. Laut Robert-Koch-Institut (RKI) sollen die SIRS-Kriterien jedoch weiterhin herangezogen werden, um eine Infektionen frühzeitig zu erkennen. Eine verkürzte, von der Sepsis-3-Taskforce entwickelte Version des SOFA, das sogenannte qSOFA (quick SOFA), kann eingesetzt werden, um ein Organversagen frühzeitig zu erkennen, ist jedoch nicht Teil der Sepsis-3-Definition [43, 96, 97]. Die Sepsis-3-Definition findet sich auch in der maßgeblichen deutschen S3-Leitlinie wieder [9, 98].

Für den deutschen Versorgungsbereich haben die Deutsche Sepsisgesellschaft (DSG) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin [22] eigene Diagnosekriterien entwickelt, die Bestandteil der bis Februar 2015 gültigen deutschen S2k-Sepsisleitlinie waren. Demnach war eine schwere Sepsis durch den Nachweis einer Infektion (Kriterium I), das Vorliegen von mindestens zwei der SIRS-Kriterien (Kriterium II) und eine akute Organdysfunktion (mindestens ein Organ betroffen; Kriterium III) gekennzeichnet. Zusätzlich zu den Kriterien I und II waren zur Diagnose eines septischen Schocks folgende Kriterien erforderlich: Für wenigstens 1 Stunde ein systolischer arterieller Blutdruck von ≤ 90 mmHg bzw. ein MAP von ≤ 65 mmHg oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den systolischen arteriellen Blutdruck bei ≥ 90 mmHg oder den MAP bei ≥ 65 mmHg zu erhalten. Die Hypotonie besteht trotz adäquater Volumengabe und ist nicht durch andere Ursachen zu erklären [92, 99]. Tabelle 4-15 gibt eine Übersicht der Sepsis-Definitionen.

Tabelle 4-15: Gegenüberstellung der Sepsis-2- und Sepsis-3-Kriterien

Diagnose	Sepsis-2	Sepsis-3
(Schwere) Sepsis	Schwere Sepsis: <ul style="list-style-type: none"> • Verdacht auf oder gesicherte Infektion UND • Mindestens 2 SIRS-Kriterien) 	Sepsis: <ul style="list-style-type: none"> • Verdacht auf oder gesicherte Infektion UND • Anstieg des SOFA-Scores um mindestens 2 Punkte
Septischer Schock	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere Sepsis UND • Hypotonie trotz Volumengabe mit Katecholaminpflichtigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsis UND • Notwendigkeit von Vasopressoren, um einen MAP von ≥ 65 mmHg aufrecht zu erhalten trotz adäquater Volumengabe UND • Serumlaktat über 2 mmol/l
l: Liter, MAP: Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure), mmHg: Millimeter Quecksilbersäule (millimeter mercury column), mmol: Millimol, SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Quelle: [100, 101]		

Die ATHOS-3-Studie fand im Zeitraum zwischen Mai 2015 und Februar 2017 statt, d. h. in der Übergangsphase zwischen der Sepsis-2- und Sepsis-3-Definition. Die Patienten durften nur unter der Voraussetzung an der Studie teilnehmen, dass deren kardialer SOFA-Score einen Wert von vier Punkten aufwies. Dementsprechend ist die heute gültige Sepsis-3-Definition (mindestens 2 Punkte) schon allein dadurch erfüllt. Auch der heutigen Definition eines septischen Schocks wird die ATHOS-3-Studie auf Basis der gewählten Einschlusskriterien weitgehend gerecht. Zum Zeitpunkt Baseline lag der mittlere (SD) Laktatwert bei den Studienteilnehmern bei 41,8 (39,80) mg/dl, entsprechend 4,64 mmol/l, und der Median (Spannbreite) bei 27,0 (3,7-229,7) mg/dl, entsprechend 1,89 (0,41-25,50) mmol/l (CRS Tabelle 14.2.7.1.1) [18]. Somit ist das heute gültige Laktat-Kriterium der Sepsis-3-Definition (≥ 2 mmol/l) bei einem Teil der Studienteilnehmer nicht erfüllt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass zwar bei einem Großteil der Studienteilnehmer die Diagnose oder Verdachtsdiagnose Sepsis vorlag, jedoch nicht bei allen Patienten. Beispielsweise ist ein vasoplegischer Schock durch eine anhaltende Hypotonie gekennzeichnet, die Laktatwerte sind jedoch nicht erhöht [102]. In der klinischen Praxis wird der qSOFA eingesetzt, um Patienten mit potentiell schweren Infektionsverläufen rasch und unkompliziert anhand klinischer Parameter identifizieren zu können [97]. Der qSOFA umfasst drei Parameter: „Glasgow Coma Scale Score“ unter 15 (1 Punkt), systolischer Blutdruck von höchstens 100 mmHg (1 Punkt) sowie eine Atemfrequenz von mindestens 22/min (1 Punkt) [96]. Dies bedeutet, dass der Laktatwert bei der ersten Verdachtsdiagnose einer Sepsis keine Rolle spielt und die Notfallbehandlung der kritisch Kranken unmittelbar und unabhängig von deren Laktatwert eingeleitet wird. Laut Sepsis-3-Taskforce soll die Behandlung auch dann nicht verzögert werden, wenn Patienten die qSOFA-Kriterien (noch) nicht erfüllen [43, 96]. Die Studienteilnehmer entsprechen den Kriterien eines septischen Schocks in Bezug auf den arteriellen Zieldruck und die Notwendigkeit der Vasopressorgabe trotz Volumensubstitution. Dabei ist es unerheblich, ob die Diagnose Sepsis anschließend auch anhand des Laktatwerts gesichert werden kann. D. h. zu einem Zeitpunkt,

zu dem die vasoaktive Behandlung falls notwendig bereits eingeleitet wurde. Daher ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Optimierte Standardtherapie

Zur Standardtherapie bei Sepsis bzw. septischem Schock zählen eine rasche antimikrobielle Therapie, die Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und eine frühe Fokussanierung [9, 57, 103]. Die forcierte Volumensubstitution gehört auch beim anaphylaktischen Schock zur Standardtherapie. Noradrenalin ist das Mittel der Wahl zur Akuttherapie. Sollte mit Noradrenalin allein kein ausreichender Blutdruck erzielt werden, wird der Einsatz von Vasopressin oder Adrenalin ergänzend zu Noradrenalin empfohlen [9]. Der neurogene Schock ist durch eine ausgeprägte Vasodilatation mit relativer Hypovolämie gekennzeichnet. Neben einer zügigen Volumentherapie wird Noradrenalin verabreicht, um den peripheren Gefäßwiderstand zu erhöhen [3].

Die Leitlinie der „Surviving Sepsis Campaign“ zum Management von Patienten mit Sepsis und septischem Schock ist international etabliert [10], was sich mit einigen, wenigen Abweichungen auch in der jüngst publizierten deutschen S3-Leitlinie widerspiegelt [9]. Daher ist davon auszugehen, dass die Grundprinzipien der Behandlung und Versorgung dieser Patienten insbesondere in hoch entwickelten Ländern vergleichbar sind.

Die Teilnehmer der ATHOS-3-Studie sollten medizinisch bestmöglich versorgt werden [18]. In Anbetracht des kritischen Zustands der Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet und deren oftmals sehr schlechter Prognose ist davon auszugehen, dass die Not- und Prüfärzte im Notfall alle zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ausgeschöpft haben.

Vasopressoren

Es wird hinsichtlich der Therapie mit konventionellen Vasopressoren von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Noradrenalin ist weltweit der Vasopressor der ersten Wahl bei septischem Schock [9, 10]. Für den Fall, dass die Volumen- und Monotherapie mit Vasopressoren, vorzugsweise Noradrenalin, zur Blutdruckstabilisierung nicht ausreichen, wird die Kombination mit Adrenalin oder Vasopressin auch in Deutschland gemäß S3-Leitlinie empfohlen [9]. Vasopressin wird bei Schockzuständen, insbesondere septischem Schock, empfohlen, wenn Noradrenalin allein nicht ausreicht und ein Volumenmangel ausgeglichen ist [3]. Bei einigen Patienten ist zur Stabilisierung des Blutdrucks ein dritter Vasopressor erforderlich [104]. Selbstverständlich spielen auch patientenindividuelle und krankheitsspezifische Faktoren bei der Behandlung des septischen Schocks eine Rolle [57, 104]. Beispielsweise wird bei Patienten mit ausgeprägter Tachykardie eher ein Vasopressor ohne beta-adrenergen Effekt wie Vasopressin eingesetzt, während Dopamin eine Option bei bradykarden Patienten darstellt [104]. Ein Überlebensvorteil zugunsten einer der klassischen Vasopressoren ist bei Patienten mit septischem Schock bislang nicht nachgewiesen [57]. Nach den Ergebnissen eines systematischen Reviews in Verbindung mit einer Meta-analyse ist Noradrenalin bei septischem Schock allerdings mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden verglichen mit Dopamin. Für den Vergleich von

Noradrenalin mit Adrenalin, Phenylephrin oder Vasopressin/Terlipressin ergeben sich demgegenüber keine Überlebensvorteile zugunsten eines Vasopressors [30].

Die Leitlinien bei septischem Schock sind hinsichtlich der Art der Vasopressor-Therapie einheitlich (zunächst Noradrenalin und falls notwendig, Zugabe eines zweiten Vasopressors), geben im Hinblick auf zum Beispiel die Vasopressor-Dosis oder die Dauer der Therapie jedoch keine konkreten Empfehlungen ab [105]. Der Einsatz vasoaktiver Substanzen ist daher bei Schockpatienten weltweit, Deutschland eingeschlossen, nicht standardisiert [35]. Dies führt dazu, dass Ärzte ihre individuellen Therapieentscheidungen hinsichtlich der Höchstdosis sowie Dauer der Vasopressor-Behandlung auch auf Basis des Ansprechens, ihrer persönlichen Erfahrungen und Einschätzung fällen [105].

Die Frage, zu welchem Zeitpunkt Vasopressin bei Schockpatienten eingesetzt werden sollte, ist ebenfalls nicht geklärt. Teilweise wird Vasopressin eingeleitet, wenn eine bestimmte Noradrenalinosis überschritten wird, wobei die in der Literatur berichtete Schwankungsbreite beträchtlich ist (0,2-1 µg/kg/min). In anderen Zentren wird Vasopressin dann zugesetzt, wenn katecholaminbedingte Nebenwirkungen wie Vorhofflimmern auftreten [35]. Da die im Jahr 2018 veröffentlichte und im Jahr 2020 publizierte deutsche S3-Sepsisleitlinie Vasopressin explizit als Zweitlinientherapie empfiehlt [9, 106], womit eine Empfehlung der „Surviving Sepsis Campaign“ für den deutschen Versorgungskontext übernommen wurde [10], zählt Vasopressin auch innerhalb Deutschlands zur vasoaktiven Standardtherapie. Daher wird angenommen, dass Vasopressin (Argipressin) in Deutschland bereits derzeit oder zukünftig verstärkt bei refraktärem Schock eingesetzt wird, um der Leitlinienempfehlung gerecht zu werden. Auch der G-BA nimmt in seinem Beschluss zu Qualitätssicherungsverfahren bei Sepsis hinsichtlich des Zieldruckbereichs und der Auswahl geeigneter vasoaktiver Medikamente Bezug auf die zuvor vorgenannten Leitlinien und sieht diesbezüglich keinen Verbesserungsbedarf [92].

Da bei septischem Schock keine Vasopressor-Standardtherapie etabliert ist (ausgenommen Art der Vasopressoren), führten Scheeren et al. (2019) eine Befragung unter 839 Ärzten aus 82 Ländern durch, darunter 546 Ärzte aus Europa. Die überwiegende Mehrzahl der Teilnehmer setzt Noradrenalin leitliniengerecht zur Erstlinientherapie ein (97 % der Befragten) und strebt einen arteriellen Zieldruck über 65 mmHg an. Hinsichtlich der Gründe für den Einsatz eines zweiten Vasopressors herrscht allerdings unter den Befragten keine Einigkeit: Präspezifizierte Höchstdosis des ersten Vasopressors erreicht (14 %), vorherige Dosissteigerungen des ersten Vasopressors wirkungslos (16 %), Nebenwirkungen des ersten Vasopressors verhindern oder begrenzen (21 %), Vasopressor mit anderem Wirkmechanismus (25 %) oder beabsichtigter, synergistischer Effekt (24 %) [107]. Diese Untersuchung zeigt wiederum, dass die Grundprinzipien der Schocktherapie zwar weltweit standardisiert sind, z. B. hinsichtlich der Erstlinienbehandlung, die vasoaktive Therapie ansonsten jedoch keinesfalls einheitlich ist.

Es handelt sich bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie um Patienten, deren Herzfunktion bereits stark eingeschränkt war (höchstmöglicher, kardialer SOFA-Score). Diese Patienten werden vermutlich auch in Deutschland anders behandelt als Patienten, deren Herz-Kreislaufsystem stabiler ist. Zudem unterscheidet sich der Einsatz von Vasopressoren bei Intensiv-

patienten mit schwerer Sepsis auch innerhalb Deutschlands in Abhängigkeit davon, wie groß das Krankenhaus ist und ob es sich um ein Universitätskrankenhaus handelt (61,4 % bis zu 76,7 % setzen Vasopressoren ein, $p=0,0145$). Auch die Art der Ernährung ($p=0,0003$) und der Einsatz von Nierenersatztherapien (13,3 % bis zu 32 % im universitären Bereich, $p=0,0116$) unterscheiden sich signifikant je nach Krankenhaustyp [89]. Dies bedeutet, dass die Behandlung auch innerhalb von Deutschland nicht standardisiert ist.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei herzchirurgischen Intensivpatienten den Einsatz von Noradrenalin und/oder Vasopressin, vorausgesetzt, ein Vasopressor ist indiziert [108]. Nach Rehberg (2018; Universitätsklinikum Greifswald) ist der kombinierte Einsatz von Noradrenalin und Vasopressin bei vasoplegischem Schock nach kardiochirurgischen Eingriffen mittlerweile gängige Praxis, womit die zuvor genannte Leitlinienempfehlung umgesetzt wird [35].

Beim anaphylaktischen Schock ist Adrenalin das Mittel der ersten Wahl [35] und wird in Deutschland zur Akuttherapie empfohlen. In lebensbedrohlichen Situationen oder bei Intensivpatienten werden Dopamin, Noradrenalin oder Vasopressin eingesetzt [109].

In der ATHOS-3-Studie stellte Noradrenalin unabhängig von der Region die Erstlinientherapie dar, die Zweitlinientherapie unterschied sich jedoch regional [57]. Mit Ausnahme eines Patienten sind alle Teilnehmer der ATHOS-3-Studie mit Noradrenalin vorbehandelt worden (CSR Tabelle 21). Bei den Patienten der relevanten Teilpopulation betrug die durchschnittliche Noradrenalin-Äquivalenzdosis (SD), berechnet über die letzten sechs Stunden vor der Randomisierung, $0,52 (0,353) \mu\text{g/kg/min}$ und die Patienten waren mehrheitlich mit Vasopressin vorbehandelt (92,6 %; Zusatzanalysen Tabelle 14.1.2.2.2). Der Anteil der mit Vasopressin vorbehandelten Patienten war bei Betrachtung des Gesamtkollektivs (mITT) mit 69,8 % niedriger (CSR Tabelle 14.1.2.2.2). Bezogen auf die Gesamtpopulation erhielten die europäischen Patienten ($0,72 \pm 0,556 \mu\text{g/kg/min}$) eine höhere Noradrenalin-Äquivalenzdosis, berechnet über die letzten sechs Stunden vor der Randomisierung, als diejenigen Teilnehmer, die aus den USA/Kanada ($0,49 \pm 0,374 \mu\text{g/kg/min}$) oder Australien/Neuseeland stammten ($0,46 \pm 0,236 \mu\text{g/kg/min}$; $p=0,0033$). Dieses Ergebnis wird durch die Analyse der Baseline-Dosen bestätigt (CSR Tabelle 14.1.2.2.5). Jedoch liegt für den Endpunkt 28-Tage-Mortalität kein Beleg für eine signifikante Interaktion je nach Baseline-Noradrenalin-Äquivalenzdosis ($<0,5$ vs. $\geq 0,5 \mu\text{g/kg/min}$) vor (CSR Tabelle 14.2.9.5.1) [18, 20]. Zudem wurde in Europa seltener ein zweiter Vasopressor eingesetzt.

Dopamin wurde nur zurückhaltend bei einzelnen Patienten eingesetzt ($n=6$, 1,9 %) und Adrenalin bei den US-amerikanischen ($n=31/200$, 15,5 %) und kanadischen Patienten ($n=6/36$, 16,7 %) häufiger als dies in Australien/Neuseeland ($n=4/52$, 7,7 %) und insbesondere Europa ($n=1/33$, 3,0 %) der Fall war. Insgesamt 15,3 % der 321 Patienten waren zum Zeitpunkt Baseline mit Phenylephrin vorbehandelt und Phenylephrin wurde ausschließlich in den US-amerikanischen ($n=33/200$, 16,5 %) und kanadischen Zentren ($n=16/36$, 44,4 %) zur Therapie eingesetzt [57].

Gemäß der S3-Leitlinie sollte Phenylephrin bei septischem Schock nur eingeschränkt eingesetzt werden, da der aktuelle Erkenntnisstand als nicht ausreichend angesehen wird [9].

Etwa 36 % der Gesamtteilnehmer der ATHOS-3-Studie waren mit Phenylephrin vorbehandelt (CSR Tabelle 21) und 49 Patienten (15,3 %) erhielten Phenylephrin auch zu Baseline (CSR Tabelle 14.2.4.1.1) [18]. Laut deutscher Fachinformation ist Phenylephrin zur Behandlung von Hypotonie bei Spinal-, Epidural- oder Vollanästhesie zugelassen, wird jedoch trotz fehlender Zulassung in der Intensivmedizin häufig bei Patienten mit Hypotonie und Schock verwendet [110]. Der Einsatz von Phenylephrin bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie spiegelt demnach den deutschen Versorgungsalltag wider. Daher wurden mit Phenylephrin Behandelte trotz fehlender Zulassung nicht aus der relevanten Teilpopulation ausgeschlossen, was in Anbetracht der besonderen Notfallsituation, in der LJPC-501 eingesetzt wird, ausnahmsweise als zulässig erachtet wird. In dieser Situation wäre es medizinisch nicht vertretbar, ein möglicherweise lebensrettendes Medikament vorzuenthalten, wenn alle anderen Optionen bereits ausgeschöpft sind. Bei der relevanten Teilpopulation betrug der Prozentsatz derjenigen Patienten, die zu Baseline sowie nach drei und 48 Stunden Phenylephrin erhielten, 19,65 % (19,1 % im Placeboarm), 19,21 % (19,1 %) bzw. 5,7 % (4,3 %) (Zusatzanalysen Tabelle 14.2.4.1.1). Daher trifft das seitens des IQWiGs festgelegte Einschlusskriterium auf die ATHOS-3-Studie in Bezug auf den Anteil der nicht mit Phenylephrin Behandelten zu, dass mindestens 80 % der Studienteilnehmer das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichsintervention erfüllen müssen [68], vorausgesetzt, man sollte Phenylephrin im gegenständlichen Anwendungsgebiet nicht als Teil der Standardtherapie betrachten. Da der häufige Einsatz von Phenylephrin bei Intensivpatienten mit Hypotonie und Schock in der deutschen Fachinformation erwähnt wird [110], wird es allerdings als Teil der Standardtherapie eingeschätzt.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Vasopressor-Behandlung von Schockpatienten aufgrund der konsistenten Leitlinien national und international prinzipiell vergleichbar ist. Es wird nicht völlig einheitlich umgesetzt, ob bspw. ein zweiter Vasopressor erst nach Erreichen der Höchstdosis von Noradrenalin oder bereits früher eingesetzt wird, um einen zweiten Wirkmechanismus zu nutzen und/oder Katecholamine einzusparen. Die Behandlung einschließlich der verabreichten Vasopressor-Dosen hängt unter Umständen auch von der Erfahrung des Notarztes oder Intensivmediziners ab, oder davon, ob es sich z. B. um ein Universitätsklinikum handelt, was eine repräsentative, deutschlandweite Untersuchung unter ITS bestätigt [89]. Die ATHOS-3-Studie bildet diese grundsätzlich ähnlichen aber zwischen den einzelnen Krankenhäusern und/oder Regionen Deutschlands nicht identischen Behandlungsstrategien ab. Zudem sind bei der Behandlung von Schockpatienten patientenindividuelle Faktoren zu berücksichtigen mit dem Ziel, die Patienten im Ermessen der behandelnden Ärzte medizinisch bestmöglich zu versorgen, um die lebensbedrohliche Situation zu überwinden.

Die Behandlung mit mindestens zwei Vasopressoren ist bei Katecholamin-refraktärer Hypotonie internationaler Standard und spiegelt daher auch den deutschen Versorgungskontext wider. In Deutschland steht mit Empressin[®] (Argipressin) ein synthetisch hergestelltes Vasopressin zur Behandlung von Hypotonie infolge septischer Schockzustände bei Erwachsenen zur Verfügung [1]. Alle Patienten der relevanten Teilpopulation waren mit Noradrenalin vorbehandelt und 92,6 % mit Vasopressin (Zusatzanalyse Tabelle 14.1.2.2.2).

Gemäß der deutschen Zulassung und in Übereinstimmung mit der deutschen S3-Leitlinie wäre bei Katecholamin-refraktärem, septischem Schock nach Vorbehandlung mit Noradrenalin Vasopressin (Argipressin) ein Mittel der ersten Wahl und dies wird durch die relevante Teilpopulation gut abgebildet.

Es konnte für keinen der verfügbaren, konventionellen Vasopressoren bislang ein Vorteil hinsichtlich der Sterblichkeit nachgewiesen werden [57] (ausgenommen Noradrenalin vs. Vasopressin), sodass länderspezifische oder auch innerdeutsche Behandlungsunterschiede die Sterblichkeit als „härtesten“ Endpunkt nicht relevant beeinflussen dürften.

Insgesamt wird hinsichtlich der Therapie mit konventionellen Vasopressoren von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Flüssigkeitstherapie

Eine Voraussetzung für den Einschluss der Patienten in die ATHOS-3-Studie war eine Volumensubstitution mit mindestens 25 ml/kg einer Kristalloid- oder Kolloidlösung innerhalb der letzten 24 Stunden. Es durften nur diejenigen Patienten an der Studie teilnehmen, deren Flüssigkeitshaushalt nach Einschätzung des behandelnden Arztes ausgeglichen war. Zusätzlich durften bis zu 750 ml Flüssigkeit während der ersten drei Stunden nach Behandlungsbeginn verabreicht werden [18]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt als Teil der Notfallbehandlung bei Patienten mit Hypoperfusion infolge einer Sepsis eine initiale Flüssigkeitstherapie mit 30 ml/kg. Die weitere Flüssigkeitstherapie ist nach dem Bedarf ausgerichtet [9]. Die nicht aktualisierte, deutsche S2-Leitlinie empfiehlt bei Erwachsenen mit anaphylaktischem Schock 0,5-1 l bis zu 2-3 l Flüssigkeit je nach Ansprechen [109]. Bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg entsprächen 2 l Flüssigkeit etwa 30 ml/kg. Die Flüssigkeitstherapie in der ATHOS-3-Studie war demnach insgesamt leitlinienkonform. Die Patienten der maßgeblichen Teilpopulation wiesen zum Zeitpunkt Baseline einen durchschnittlichen CVP (SD) von 13,1 (4,73) mmHg auf (Zusatzanalysen Tabelle 14.1.2.2.2) [20]. Bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock wird unter Einsatz einer zielgerichteten Flüssigkeitstherapie ein Ziel-CVP von 8-12 mmHg angestrebt [111]. Der bei den Patienten der Teilpopulation gemessene CVP bestätigt, dass die Patienten protokollgemäß ausreichend mit Flüssigkeit versorgt wurden.

In deutschen ITS werden sowohl Kristalloide als auch Kolloide zur Volumensubstitution eingesetzt [105]. Laut deutscher S3-Leitlinie sind bei herzchirurgischen Patienten zur Volumentherapie Kristalloid- und Kolloidlösungen gleichermaßen geeignet (Albumin bei Fehlen von Alternativen oder künstliche Kolloide). Hinsichtlich künstlicher Kolloide sind die behördlichen Zulassungsbeschränkungen zu berücksichtigen [108]. Die in Deutschland bei Sepsis und kritisch Kranken kontraindizierte Hydroxyethylstärke (HES) wurde in der ATHOS-3-Studie soweit bekannt nicht als Begleitmedikation eingesetzt.

Es liegen keine Auswertungen vor, wie viele Teilnehmer der ATHOS-3-Studie mit Kristalloid- bzw. Kolloidlösungen behandelt wurden. Nach den Ergebnissen einer Querschnittsstudie aus dem Jahr 2015 (d. h. im Zeitraum der ATHOS-3-Studie) wurden in US-amerikanischen ITS bei septischen Patienten hauptsächlich Kristalloide eingesetzt und zwar je nach Fachrichtung bei

63 % bis zu 78 % der Patienten. Neben HES, welches in der ATHOS-3-Studie nicht verwendet wurde, wurde den Patienten Albumin in einer Konzentration von 5 % (je nach Fachrichtung bei 9 % bis 13 % der Patienten) und weniger häufig 25 % (3 % bis 9 %) zur Volumensubstitution verabreicht [112]. Eine internationale Querschnittsstudie hatte zum Ziel, zu untersuchen, inwieweit sich das Verschreibungsverhalten von Kristalloid- bzw. Kolloidlösungen im Zeitraum zwischen 2007 und 2014 im Intensivbereich verändert hat. Bei Betrachtung der im Jahr 2014 erhobenen Daten zeigten sich regionale Unterschiede. Während in Australien Kristalloide und Kolloide gleichermaßen oft eingesetzt wurden, wurden in kanadischen und neuseeländischen ITS Kolloide nur rund 30 % der Patienten verschrieben. Kolloide wurden in europäischen ITS zurückhaltend verabreicht und zwar insbesondere in Deutschland (etwa 10 % geschätzt nach einer Abbildung). In Deutschland wurden nach den Auswertungen aus dem Jahr 2014 fast ausschließlich balancierte Kristalloid-Lösungen eingesetzt und als Kolloide hauptsächlich Albumin (etwa 50 %) gefolgt von Gelatine (etwa 40 %) und weniger HES (etwa 10 %) [113]. Der Einsatz von HES dürfte im Intensivbereich mittlerweile stark abgenommen haben bzw. gegen Null tendieren (siehe nächster Absatz).

Nach den vorliegenden Daten ist nicht auszuschließen, dass Intensivpatienten in Deutschland heutzutage häufiger mit Kristalloiden insbesondere balancierten, d. h. gepufferten, Lösungen behandelt werden als dies in der ATHOS-3-Studie der Fall war. Da es zunehmend Hinweise dafür gibt, dass Kristalloide und gegebenenfalls insbesondere balancierte Lösungen gegenüber Kolloiden Vorteile bieten bzw. Kolloide meist nicht notwendig sind, würde eine Flüssigkeitstherapie nach heutigen Standards die Ergebnisse der ATHOS-3-Studie allenfalls positiv beeinflussen, falls ein messbarer Effekt nachweisbar wäre (unter der nicht bewiesenen Annahme, dass es hinsichtlich der Art der Flüssigkeitstherapie Unterschiede gab).

Es wird davon ausgegangen, dass die Teilnehmer der ATHOS-3-Studie schon allein aufgrund der festgelegten Einschlusskriterien ausreichend mit Flüssigkeit versorgt wurden und die gegebenenfalls vorliegenden Unterschiede z. B. im Hinblick auf den bevorzugten Einsatz von Kristalloiden bei deutschen Intensivpatienten keinen so großen Einfluss haben, dass die externe Validität der Studienergebnisse dadurch infrage gestellt würde. Die Flüssigkeitstherapie der Studienteilnehmer entspricht demnach dem deutschen Versorgungsalltag.

Antimikrobielle Therapie

Die Teilnehmer der ATHOS-3-Studie sollten medizinisch bestmöglich versorgt werden [18]. Dies schließt die antimikrobielle Therapie bei Patienten mit Sepsis ein. Die Leitlinie der „Surviving Sepsis Campaign“ empfiehlt eine empirische Breitspektrumtherapie mit einem oder mehreren Antibiotika und diese Empfehlung wurde in der deutschen Leitlinie übernommen [9, 10]. Gemäß Leitlinie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft richtet sich die initiale antimikrobielle Parenteraltherapie der Sepsis bei unbekanntem Erreger nach der vermuteten Infektionsquelle, den Grunderkrankungen und Risikofaktoren (z. B. nosokomial oder ambulant erworbene Infektion und vorbestehende antimikrobielle Therapie). Bei lebensbedrohlich Erkrankten soll initial immer eine Kombinationstherapie verabreicht werden. Bei bekanntem Erreger wird die Antibiotikatherapie gezielt eingesetzt [103].

Bezogen auf das Gesamtkollektiv haben 99,1 % der Teilnehmer der ATHOS-3-Studie mindestens ein systemisches Antiinfektivum, meist ein Antibiotikum, als Begleitmedikation erhalten (CSR Tabelle 14.3.7.2.1). Bei 80,7 % der Patienten lag eine Sepsis dem Schock zugrunde und bei zusätzlichen 9,7 % wurde eine Sepsis oder andere Ursache vermutet (CSR Tabelle 14.1.2.2.2). Daher ist es sicher, dass alle Studienteilnehmer mit gesicherter oder vermuteter Sepsis mit Antibiotika behandelt wurden. Details zur Antibiose, z. B. welche Antibiotikakombinationen wie schnell und in welcher Dosierung initial eingesetzt wurden, sind für die ATHOS-3-Studie nicht dokumentiert. Angesichts der hohen Sterblichkeit bei Sepsis, die die dritthäufigste Todesursache in Deutschland darstellt [103], ist davon auszugehen, dass die an der ATHOS-3-Studie beteiligten Prüfarzte alle antibiotischen Therapieoptionen ausgeschöpft haben und die Therapie bei Erregernachweis entsprechend angepasst haben wie dies gängige Praxis ist.

Es ist wahrscheinlich, dass die Resistenzsituation zwischen den an der Studie beteiligten Ländern sowie zentrumsspezifisch unterschiedlich war und gegebenenfalls heute anders ist als zum Zeitpunkt der ATHOS-3-Studie. Zum Beispiel ist die Prävalenz Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Keime regional sehr unterschiedlich [114]. Dies betrifft nicht nur Europa sondern auch Deutschland, wo sich die MRSA-Prävalenz (Stand 2011-2012) deutlich zwischen den Bundesländern unterscheidet (>10 % bis >25 %) [115]. Daher wäre auch bei einer Studie ausschließlich in Deutschland die Resistenzsituation zwischen den einzelnen Studienzentren aller Wahrscheinlichkeit nach unterschiedlich gewesen. Deshalb wird angenommen, dass die ATHOS-3-Studie repräsentativ für deutsche Krankenhäuser mit unterschiedlicher Resistenzlage ist. Die antibiotische Therapie ist stets auf die lokale Resistenzsituation ausgerichtet und die Studienzentren der ATHOS-3 haben sich an dieses lange bekannte Grundprinzip gehalten.

Zusammenfassung

Die Mehrzahl der Studienteilnehmer der ATHOS-3 erlitt einen Schock infolge einer gesicherten oder zumindest vermuteten Sepsis (zusammen etwa 90 %), sodass die Behandlung dieser Patienten im Vordergrund steht. Die Grundprinzipien der Behandlung einer Sepsis sind durch die weithin anerkannte Leitlinie der „Surviving Sepsis Campaign“ international einheitlich und wurden mit der S3-Leitlinie weitgehend mit einigen Modifikationen z. B. in Bezug auf die jeweilige Evidenzstufe für den deutschen Versorgungskontext übernommen. Nach den oben dargestellten Daten unterscheidet sich die Sterblichkeit von Patienten mit septischem Schock zwischen der ATHOS-3-Studie und Deutschland nicht gravierend, was selbst bei Berücksichtigung patientenseitiger Risikofaktoren gegen eine grundsätzlich unterschiedliche Art der medizinischen Versorgung spricht. Die ATHOS-3-Studie hat ausschließlich in hoch entwickelten Ländern mit guter medizinischer Versorgung stattgefunden und es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass es sich bei der gegenständlichen Indikation um Notfallpatienten handelt, die sicherlich weltweit individuell bestmöglich behandelt werden. Die besondere Schwere der Indikation gebietet es, dass alle Therapieoptionen ausgeschöpft werden, einschließlich Flüssigkeitstherapie, Vasopressoren, antimikrobieller Therapie sowie lebenserhaltender Maßnahmen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ATHOS-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATHOS-3 Teilpopulation ¹	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

¹ Bei der relevanten Teilpopulation handelt es sich um Patienten, die zum Zeitpunkt Baseline mindestens zwei Vasopressoren erhielten.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie der Phase III im Parallelgruppendesign.

Zur Blockrandomisierung wurde zentral ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem eingesetzt (Interactive Web-Response System, IWRS), das jedem Patienten einen individuellen Behandlungscode zuteilte. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Studienpharmazeut war gegenüber der Behandlung nicht verblindet, war an der Studie einschließlich Behandlung ansonsten allerdings nicht beteiligt. Den Patienten und behandelnden Personen auf den Intensiv- und Krankenhausstationen sowie allen anderen an der Studie beteiligten Personen war die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Daher wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt und eine verdeckte Gruppenzuteilung ist gewährleistet.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Die Infusion von LJPC-501 führte während der ersten drei Stunden zu einem raschen Anstieg des MAP, der bei den Patienten der Placebogruppe weniger deutlich ausfiel. Zu berücksichtigen ist, dass es auch Non-Responder in der LJPC-501 Gruppe gab und nur wenige Patienten je Studienzentrum behandelt worden sind. Eine Teilentblindung aufgrund der hämodynamischen Parameter ist somit nicht zu erwarten. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Da auch Patienten der Placebogruppe

auf die Therapie angesprochen haben, ist eine vollständige Entblindung äußerst unwahrscheinlich. Eine Entblindung der kritisch kranken Patienten ist folglich auszuschließen.

Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und den Studienregisterangaben ergibt für die ATHOS-3-Studie keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der SAP spezifiziert einige explorative Endpunkte wie z. B. Mortalität, die laut Studienprotokoll nicht vorgesehen waren. Da diese bereits vor Abschluss der Studie feststanden, ist dies nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu bewerten und es handelt sich mehrheitlich um standardmäßig in Studien bei kritisch Erkrankten erhobene Endpunkte. Die primären, sekundären und explorativen Endpunkte wurden wie im SAP beschrieben ausgewertet. Es wurden diverse post-hoc-Analysen ausgeführt, z. B. um die Zulassung in Europa zu erleichtern oder andere Vorgaben von Behörden umzusetzen. Die kardiale Sicherheit wurde detaillierter untersucht als dies ursprünglich geplant war. Mit dieser Analyse wurde einer Forderung der amerikanischen Zulassungsbehörde entsprochen und diese ist damit gerechtfertigt. Der Patientenfluss ist in der ATHOS-3-Studie transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der Patientenfluss der Gesamt- und relevanten Teilpopulation findet sich im Anhang 4-E (Abbildung 4-35 bzw. Abbildung 4-36). Für die relevante Teilpopulation liegen einige Angaben nicht vor, da z. B. zum Screening die Zahl der Vasopressoren nicht erfasst wurde.

Um die durch den G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden, werden die Daten der Teilpopulation mit mindestens 2 Vasopressoren herangezogen (n=229/321, 71,3 %). Diese Teilpopulation war *a priori* nicht geplant. Laut IQWiG können für die Bewertung eines Behandlungseffekts Teilpopulationen herangezogen werden, vorausgesetzt, die ursprüngliche Randomisierung der Studie bleibt aufrechterhalten. Dies ist gewährleistet, wenn die Selektion einer Teilpopulation nach den gleichen Kriterien in allen relevanten Behandlungsarmen einer Studie erfolgt [116]. Da die Vasopressortherapie während der Screeningphase der ATHOS-3-Studie optimiert wurde, erhielten die Patienten der relevanten Teilpopulation in beiden Behandlungsarmen bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens zwei Vasopressoren und es ist somit nicht zu einem Bruch der Randomisierung gekommen. Die Anzahl der Patienten in den beiden Behandlungsarmen ist nahezu identisch und die Baseline Charakteristika unterscheiden sich nicht, so dass davon ausgegangen wird, dass es bei der Teilpopulation nicht zu einer Verletzung der Randomisierung gekommen ist.

Einem Teil der Patienten wurde während der ersten Stunden LJPC-501 in einer höheren Dosierung verabreicht als in Europa zugelassen. Da dieser Anteil mit 18,4 % bei der Teilpopulation unterhalb von 20 % liegt, wird nicht von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen. Das in der ATHOS-3-Studie geprüfte Dosisierungsschema wird als zulassungskonforme Dosierung eingestuft.

Vor Beginn der Infusionen wurde die Vasopressor-Therapie bei allen Studienteilnehmern über mindestens sechs und höchstens 48 Stunden angepasst, um einen arteriellen Zieldruck zwischen 55 und 70 mmHg, vorzugsweise über 65 mmHg, zu erreichen. Während der ersten drei Stunden der Infusion durfte die Dosis der konventionellen Vasopressoren angepasst werden, sollte dies zur Stabilisierung des Patienten notwendig sein. Die Prüfarzte waren jedoch angehalten, die Dosis der konventionellen Vasopressoren während dieser Phase möglichst unverändert

beizubehalten. Bei etwa 40 % der Patienten der Placebogruppe wurde während der ersten drei Stunden die Noradrenalin-Äquivalenzdosis erhöht (CSR Tabelle 14.2.1.1.3). Dies bedeutet, dass sich ein Teil der Prüfarzte nicht an die protokollgemäße Empfehlung halten konnte, die Dosierung der Standard-Vasopressoren während der ersten drei Stunden beizubehalten. Bei kritisch Kranken in einer Notfallsituation werden die Intensivmediziner je nach Notwendigkeit und unabhängig von den Protokollvorgaben handeln. Von einer relevanten Verzerrung wird allerdings nicht ausgegangen, da die Standardtherapie bereits zuvor optimiert wurde und die Vasopressordosen, falls notwendig, bei allen Patienten erhöht werden konnten und auch erhöht wurden.

Es liegen bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet keine aktuellen Daten aus Deutschland vor, welche Noradrenalin-Äquivalenzdosis und wie häufig Vasopressin nach der Zulassung von Argipressin (Empressin®) eingesetzt werden. Die Therapie des refraktären, distributiven Schocks erfolgt stets patientenindividuell, je nach Notwendigkeit. Hinzu kommt, dass die Vasopressortherapie bei refraktärem Schock weder weltweit noch innerhalb Deutschlands völlig einheitlich ist und es besteht weiterhin kein Konsens hinsichtlich der Frage, ob hohe Noradrenalin Dosen eingesetzt werden oder bereits zu einem früheren Zeitpunkt vor Erreichen des toxischen Bereichs ein Nicht-Katecholamin zugegeben wird. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass diese Aspekte die Ergebnisse nicht relevant d. h. in ihrer Ausrichtung verzerren und die Subgruppenanalysen legen nahe, dass weder die Noradrenalin-Äquivalenzdosis noch Vasopressin relevante Effektmodifikatoren sind (Abschnitt 4.3.1.3.10).

Da die Mehrzahl der erhobenen demographischen und Krankheitscharakteristika zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar zwischen den Gruppen ist, wird das Verzerrungspotential für die Teilpopulation als niedrig eingestuft. Sonstige verzerrende Aspekte konnten für die Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie nicht identifiziert werden.

Für die Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotential als niedrig und für die relevante Teilpopulation ebenfalls als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Morbidität	Verträglich- keit
	Gesamtüberleben bis einschließlich Tag 7 bzw. 28	-	Ansprecharte (MAP-Responder) nach drei Stunden	Unerwünschte Ereignisse
	Ansprecharte (MAP-Responder) nach drei Stunden (ergänzend dargestellt)		Änderung der SOFA-Scores bis 48 Stunden Dauer der mechanischen Beatmung sowie des ITS- bzw. Krankenhausaufenthalts Anteil Patienten mit akutem Nierenversagen, bei denen die Nierenersatztherapie abgesetzt werden kann Änderung der NED (ergänzend dargestellt)	
ATHOS-3	ja	nein	ja	ja
ITS: Intensivstation, MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), NED: Noradrenalin-Äquivalenzdosis (norepinephrine equivalent dose), RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial), SOFA: Sequential Organ Failure Assessment				

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben bis zum Tag 7 bzw. 28 – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben bis zum Tag 7 und Tag 28

Studie	Operationalisierung
ATHOS-3	<p>Das Gesamtüberleben war definiert als der Zeitraum zwischen dem Beginn der Behandlung und dem Tod des Patienten, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Zur Berechnung der Überlebensdauer wurden die tatsächlichen, in der klinischen Datenbank dokumentierten Zeiten herangezogen.</p> <p>Überlebende oder Studienteilnehmer, die aus der Nachbeobachtung fielen, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten (letzte Kontaktaufnahme). Zur Berechnung der 7-Tage-Überlebensrate wurde ein Patient beispielsweise an Tag 7 zensiert, wenn er/sie am achten Tag noch am Leben war.</p> <p>An Tag 7 oder Studienende, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat, fand eine reguläre Visite statt. Zur Nachbeobachtung nach 28 Tagen wurden entweder die Patienten oder deren Hausärzte telefonisch kontaktiert oder es wurde die Krankenakte des Patienten zurate gezogen.</p> <p>Zur Schätzung des Überlebens wurde die Kaplan-Meier-Formel verwendet. Schätzungen und Konfidenzintervalle wurden mit dem Produkt-Grenzwert-Schätzer und der Greenwood-Formel für die Varianz berechnet. Sie beinhalten den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Überleben an Tag 7 und Tag 28.</p> <p>Ein zweiseitiger Log-Rank-Test wurde verwendet, um zu prüfen, ob es einen signifikanten Unterschied im Überleben zwischen den beiden Behandlungsarmen gibt. Das relative Risiko, der Standardfehler und das 95%-Konfidenzintervall (CI) werden dargestellt. Es wurden separate Tests und Zusammenfassungen für die Mortalitätsanalysen an Tag 7 und Tag 28 durchgeführt. Ein stratifizierter Logrank-Test unter Verwendung der Randomisierungsschichten wurde als Sensitivitätsanalyse zur Verfügung gestellt.</p> <p>Ähnliche Analysen wurden mit der ITT-Population durchgeführt, wobei der Start durch den Zeitpunkt der Randomisierung als weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt wurde. Univariate und multivariate Analysen wurden unter Verwendung der zuvor definierten Untergruppen durchgeführt.</p> <p>Dargestellt werden der Abschlussbericht der Studie und die Zusatzanalysen der relevanten Teilpopulation für den direkten Vergleich zwischen LJPC-501 und der zVT. Die Auswertungen der Teilpopulation wurden entsprechend der Auswertungen der Gesamtpopulation vorgenommen.</p>
	zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATHOS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATHOS-3 Teilpopulation	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die relevante Teilpopulation als niedrig eingestuft. Die Daten zum Gesamtüberleben wurden verblindet erhoben.

Der Endpunkt wird für die mITT- (Primäranalyse) und ITT-Population dargestellt. Aus der mITT-Population der ATHOS-3-Studie wurden lediglich diejenigen Patienten ausgeschlossen, die die Intervention aus unterschiedlichen Gründen nicht erhalten haben, d. h. bereits vor der Behandlung ausgeschieden sind. Ansonsten gingen alle Patienten, die tatsächlich wie geplant behandelt wurden, in die mITT-Analyse ein, einschließlich derjenigen Patienten, die die Therapie nach Behandlungsbeginn abgebrochen haben. Es sind keine Patienten aus der Nachbeobachtung gefallen. Nach Anhang 4-F ist das Vorgehen, nur diejenigen randomisierten Patienten auszuwerten, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist, in begründeten Fällen Guideline-konform. Da alle Patienten, die wie beabsichtigt mit den Prüfinerventionen behandelt wurden, bei der mITT-Auswertung berücksichtigt werden, wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und die mITT-Auswertung ist somit gerechtfertigt.

Der Vergleich des SAPs, Studienberichts und der Studienregistereinträge liefert keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Protokollgemäß war die Erhebung des Endpunkts nach 7 Tagen vorgesehen und wurde mit Amendment 1 des SAP datiert zum 26.12.2016 zusätzlich auf 28 Tage erweitert. Dies entspricht der Empfehlung der EMA-Leitlinie Sepsis zur Erfassung der Kurzzeitletalität [15] und ist somit gerechtfertigt. Der Patientenfluss der Gesamtpopulation ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Patienten mit septischem Schock versterben mehrheitlich innerhalb der ersten 28 Tage, allerdings treten auch danach noch Todesfälle auf [117]. Daher wird in der ATHOS-3-Studie nur die Sterblichkeit bis zu 28 Tagen erfasst. Die Sterblichkeit nach 28 Tagen ist laut EMA ein geeigneter Endpunkt, um den Behandlungseffekt auf die Kurzzeitmortalität bei Patienten mit

akut lebensbedrohlichen Erkrankungen zu untersuchen. Bei längerer Nachbeobachtung besteht das Risiko, dass der Behandlungseffekt durch Todesfälle, die nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, und Begleiterkrankungen verzerrt wird [15]. Daher wird nicht von einer relevanten Verzerrung in der Studie ausgegangen. Die Fallzahlschätzung basiert nicht auf Schätzungen zur Sterblichkeit und es handelt sich um einen explorativen Endpunkt.

Weitere verzerrende Aspekte konnten für die Gesamtpopulation nicht identifiziert werden. Da für den Endpunkt kein Beleg für eine Interaktion für die Merkmale Albuminspiegel und ARDS-Befund vorliegen (Abschnitt 4.3.1.3.10), wird nicht angenommen, dass die Ergebnisse bei der Teilpopulation durch die beobachteten Baseline-Imbalancen dieser Merkmale relevant verzerrt werden.

Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird insgesamt für beide Analysen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Primäranalyse)

Behandlung (Population)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	Median [95 %-KI] (Tage) ¹	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	HR [95 %-KI] p-Wert ²
Placebo (mITT)	47/115 (40,9)	2,03 [1,06, 3,81]	Nicht erreicht [6,04, nicht erreicht]	Nicht erreicht	0,751 [0,489, 1,151] p=0,1864
LJPC-501 (mITT)	38/114 (33,3)	4,12 [2,14, 7,00]	Nicht erreicht [nicht erreicht]	Nicht erreicht	

¹ Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

² Hazard Ratio (inklusive 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test

HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza[®]), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, vs.: *Versus*

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.3.1.1, Tabelle 14.2.3.1.3 [20]

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Sensitivitätsanalysen)

Behandlung (Population)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25%-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	Median [95 %-KI] (Tage) ¹	75%-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	HR [95 %-KI] p-Wert ²	HR [95 %-KI] p-Wert ³
Placebo (mITT)	47/115 (40,9)	2,03 [1,06, 3,81]	Nicht erreicht [6,04, nicht erreicht]	Nicht erreicht	Primär-analyse	0,787 [0,509, 1,215] p=0,2780
LJPC-501 (mITT)	38/114 (33,3)	4,12 [2,14, 7,00]	Nicht erreicht [nicht erreicht]	Nicht erreicht		0,852 [0,550, 1,321] p=0,4739
Placebo (ITT)	50/128 (39,1)	2,19 [1,14, 4,06]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	0,789 [0,519, 1,199] p=0,2662	0,880 [0,574, 1,348] p=0,3350
LJPC-501 (ITT)	39/118 (33,1)	3,87 [2,08, 6,92]	Nicht erreicht	Nicht erreicht		0,812 [0,530, 1,242] p=0,5565

¹ Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

² Hazard Ratio (inklusive 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test

³ Hazard Ratio (inklusive 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte) wie sie zur Randomisierung eingesetzt wurden (erster Wert) und entsprechend der klinischen Datenbank (zweiter Wert)

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, vs.: *Versus*

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.3.1.1, Tabelle 14.2.3.1.3 [20]

Innerhalb der ersten 7 Tage verstarben weniger Patienten der LJPC-501-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Gruppen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR [95% KI] zeigt sich für die mITT-Population (0,751 [0,489, 1,151]; p=0,1864) kein signifikanter Unterschied (Tabelle 4-20). Dementsprechend zeigt sich auch in der ITT-Population (0,789 [0,519, 1,199]; p= 0,2662) kein signifikanter Unterschied. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren zum Zeitpunkt der Randomisierung sowie der korrespondierenden Angaben aus der klinischen Datenbank bestätigen das Ergebnis (Tabelle 4-21).

Abbildung 4-7 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die mITT-Population der relevanten Teilpopulation.

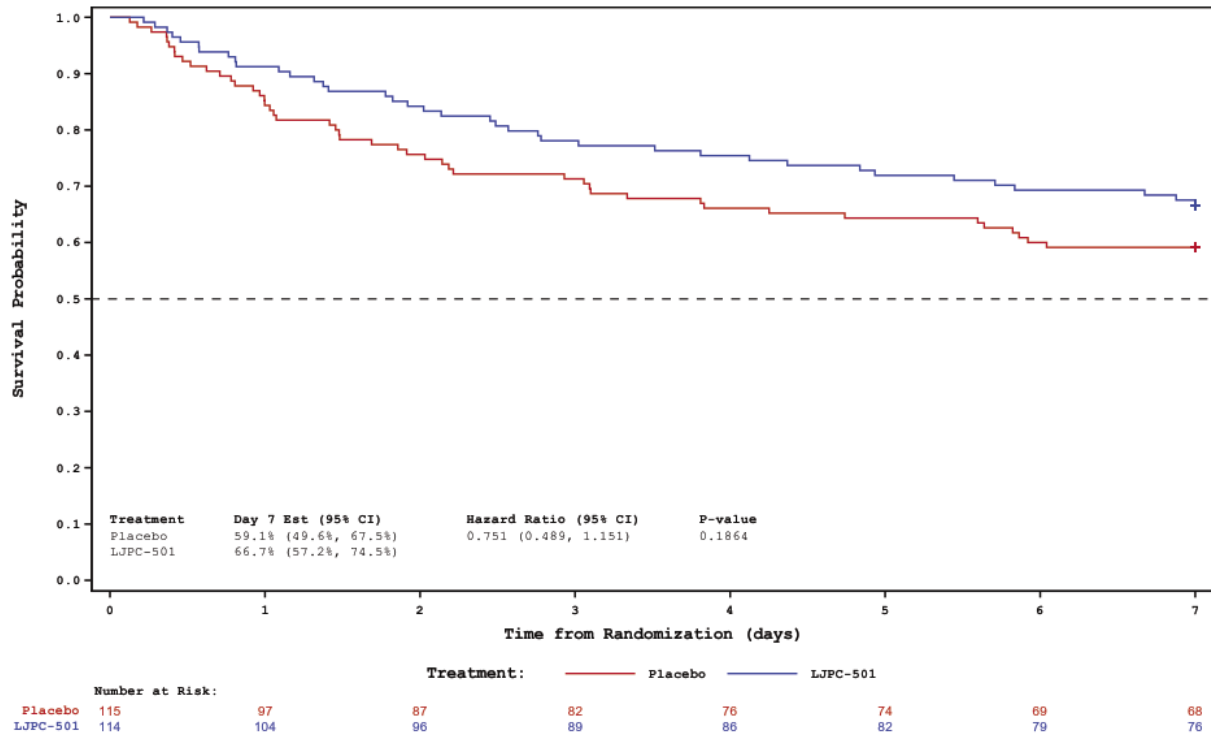


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.4.1 [20]

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Primäranalyse)

Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	Median [95 %-KI] (Tage) ¹	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	HR [95 %-KI] p-Wert ²
Placebo (mITT)	70/115 (60,9)	2,03 [1,06, 3,81]	11,24 [6,04, 20,51]	Nicht erreicht	0,697 [0,489, 0,992] p=0,0441
LJPC-501 (mITT)	55/114 (48,3)	4,12 [2,14, 7,00]	Nicht erreicht [12,83, nicht erreicht]	Nicht erreicht	

¹ Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

² Hazard Ratio (inklusive 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test

HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, vs.: Versus

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.3.2.1, Tabelle 14.2.3.2.3 [20]

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Sensitivitätsanalysen)

Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	Median [95 %-KI] (Tage) ¹	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	HR [95 %-KI] p-Wert ²	HR [95 %-KI] p-Wert ³
Placebo (mITT)	70/115 (60,9)	2,03 [1,06, 3,81]	11,24 [6,04, 20,51]	Nicht erreicht	Primär-analyse	0,722 [0,504, 1,035] p=0,0754
LJPC-501 (mITT)	55/114 (48,3)	4,12 [2,14, 7,00]	Nicht erreicht [12,83, nicht erreicht]	Nicht erreicht		0,780 [0,543, 1,120] p=0,1779
Placebo (ITT)	74/128 (57,8)	2,19 [1,14, 4,06]	12,36 [7,84, 23,00]	Nicht erreicht	0,737 [0,520, 1,042] p=0,0832	0,751 [0,528, 1,070] p=0,1118
LJPC-501 (ITT)	56/118 (47,5)	3,87 [2,08, 6,92]	Nicht erreicht [13,00, nicht erreicht]	Nicht erreicht		

¹ Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.

² Hazard Ratio (inklusive 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test

³ Hazard Ratio (inklusive 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte) wie sie zur Randomisierung eingesetzt wurden.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, vs.: *Versus*

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.3.2.1, Tabelle 14.2.3.2.3 [20]

Bis zum Studientag 28 verstarben 61 % [95 % KI 52 %, 70 %] der Patienten der Placebogruppe und 48 % [95 % KI 40 %, 58 %] der Studienteilnehmer der LJPC-501-Gruppe (mITT-Analyse). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in der Placebogruppe, aber nicht der LJPC-501-Gruppe erreicht. Bei Betrachtung des HR [95 % KI] zeigt sich bei der Analyse der mITT-Population (0,697 [0,489, 0,992]; p=0,0441) ein signifikanter Überlebensvorteil zum Vorteil von LJPC-501. Dies entspricht einer 30 % niedrigeren Mortalität unter LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (Tabelle 4-22). Die Ergebnisse der ITT-Analyse und Sensitivitätsanalysen sind der Primäranalyse gleichgerichtet, sind jedoch nicht zum Niveau von 0,05 signifikant (Tabelle 4-23).

Abbildung 4-8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die mITT-Analyse der relevanten Teilpopulation.

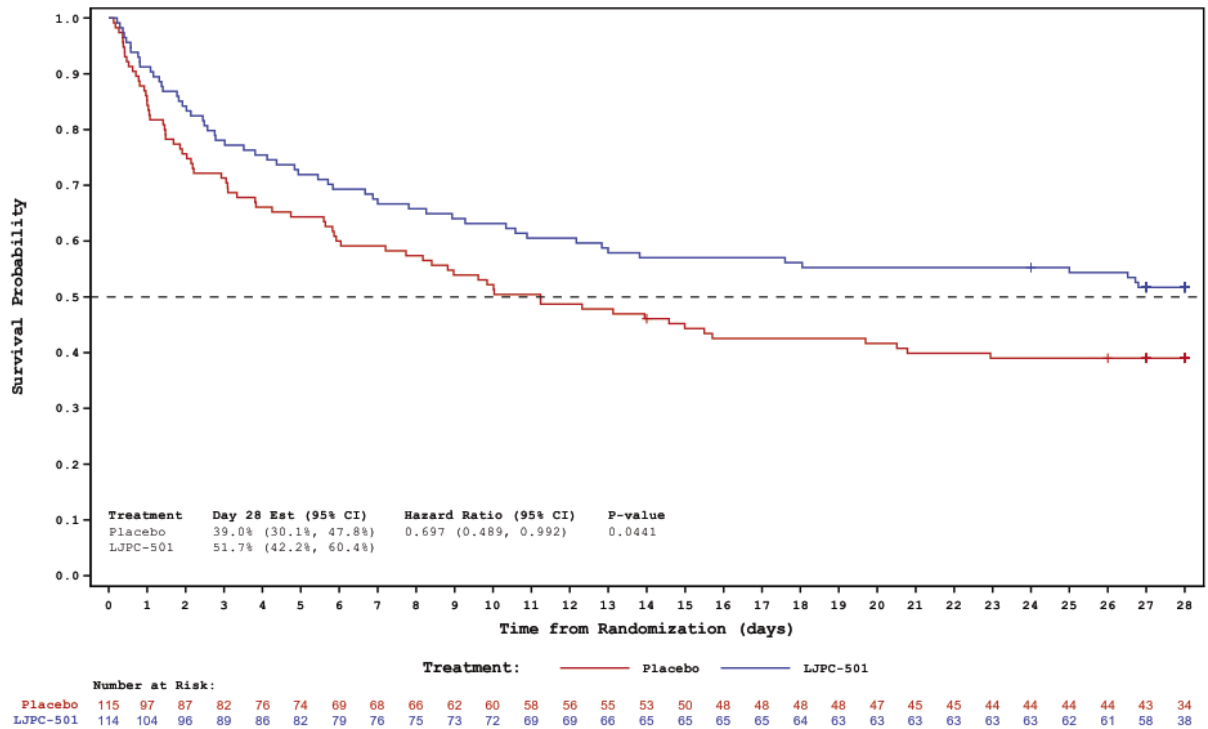


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: CSR ATHOS-3: Abbildung 14.2.6.4.2 [18]

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, Primäranalyse)

Behandlung (Population)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	Median [95 %-KI] (Tage) ¹	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	HR [95 %-KI] p-Wert ²
Placebo (mITT)	55/158 (34,8)	3,34 [1,91, 5,64]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	0,783 [0,531, 1,156] p=0,2178
LJPC-501 (mITT)	47/163 (28,8)	5,71 (2,85, nicht erreicht)	Nicht erreicht	Nicht erreicht	

¹ Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
² Hazard Ratio (inkl. 95 % KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test
HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, vs.: *Versus*
Quelle: CSR der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.3.1.1, Tabelle 14.2.3.1.3 [18]

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, Sensitivitätsanalysen)

Behandlung (Population)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	Median [95 %-KI] (Tage) ¹	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	HR [95 %-KI] p-Wert ²	HR [95 % KI] p-Wert ³
Placebo (mITT)	55/158 (34,8)	3,34 [1,91, 5,64]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	Primär-analyse	0,774 [0,524, 1,144] p=0,1976
LJPC-501 (mITT)	47/163 (28,8)	5,71 (2,85, nicht erreicht)	Nicht erreicht	Nicht erreicht		
Placebo (ITT)	58/172 (33,7)	3,95 [2,07, 5,96]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	0,796 (0,543, 1,166) p=0,2403	0,769 [0,524, 1,130] p=0,1793
LJPC-501 (ITT)	48/172 (27,9)	5,82 [2,96, nicht erreicht]	Nicht erreicht	Nicht erreicht		

¹ Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
² Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test
³ Hazard Ratio (inklusive 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte) wie sie zur Randomisierung eingesetzt wurden.
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n:

Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, vs.: *Versus*
 Quelle: CSR der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.3.1.1, Tabelle 14.2.3.1.3 [18]

Innerhalb der ersten 7 Tage verstarben weniger Patienten der LJPC-501- als der Placebogruppe. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Gruppen nicht erreicht. Bei Betrachtung des HR [95% KI] zeigt sich weder für die mITT-Population (HR 0,783 [0,531, 1,156]; p=0,2178) noch die ITT-Population (0,796 [0,543, 1,166]; p=0,2403) ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren zum Zeitpunkt der Randomisierung sowie der entsprechenden Angaben aus der klinischen Datenbank bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse (Tabelle 4-25).

Abbildung 4-9 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die mITT-Population.

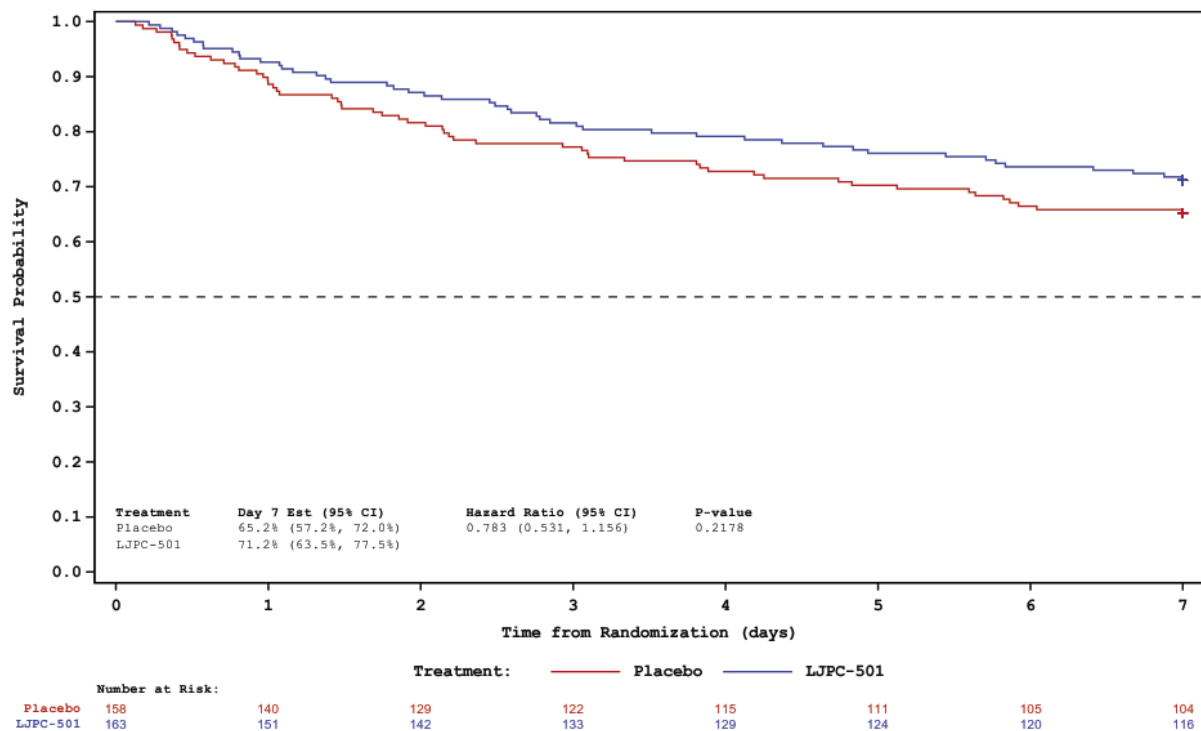


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 7 (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: CSR ATHOS-Studie Abbildung 14.2.6.4.1 [18]

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, Primäranalyse)

Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	Median [95 %-KI] (Tage) ¹	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	HR [95 %-KI] p-Wert ²
Placebo (mITT)	85/158 (53,8)	3,34 [1,91, 5,64]	15;50 [10,03, nicht erreicht]	Nicht erreicht	0,784 [0,574, 1,069] p=0,1229
LJPC-501 (mITT)	75/163 (46,0)	5,71 [2,85, 9,28]	Nicht erreicht [19,12, nicht erreicht]	Nicht erreicht	

¹ Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
² Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test
HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, vs.: *Versus*
Quelle: CSR der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.3.2.1, Tabelle 14.2.3.2.3 [18]

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, Sensitivitätsanalysen)

Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	Median [95 %-KI] (Tage) ¹	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage) ¹	HR [95 %-KI] p-Wert ²	HR [95 %-KI] p-Wert ³
Placebo (mITT)	85/158 (53,8)	3,34 [1,91, 5,64]	15;50 [10,03, nicht erreicht]	Nicht erreicht	Primär-analyse	0,780 [0,571, 1,065] p=0,1173
LJPC-501 (mITT)	75/163 (46,0)	5,71 [2,85, 9,28]	Nicht erreicht [19,12, nicht erreicht]	Nicht erreicht		
Placebo (ITT)	89/172 (51,7)	3,95 [2,07, 5,96]	19,77 [11,32, nicht erreicht]	Nicht erreicht	0,796 [0,586, 1,082] p=0,1439	0,780 [0,573, 1,061] p=0,1121
LJPC-501 (ITT)	76/172 (44,2)	5,82 [2,96, 9,33]	Nicht erreicht [25,00, nicht erreicht]	Nicht erreicht		

¹ Median berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode.
² Hazard Ratio (inkl. 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test
³ Hazard Ratio (inklusive 95% KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell und p-Wert mittels Log-Rank-Test mit den Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score

(≤ 30 vs. 31-41 vs. ≥ 41 Punkte) wie sie zur Randomisierung eingesetzt wurden.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza[®]), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, vs.: *Versus*

Quelle: CSR der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.3.2.1, Tabelle 14.2.3.2.3 [18]

Bis zum Studientag 28 verstarben 54 % [95 % KI 46 %, 62 %] der Patienten der Placebogruppe und 46 % [95 % KI 39 %, 54 %] der Studienteilnehmer der LJPC-501-Gruppe (mITT-Analyse), was bezogen auf die Primäranalyse einer Risikoreduktion um etwa 21 % entspricht (Tabelle 4-26). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in der Placebogruppe aber nicht der LJPC-501-Gruppe erreicht. Bei Betrachtung des HR [95 % KI] zeigt sich weder bei der Analyse der mITT- (0,784 [0,574, 1,069]; $p=0,1229$) noch der ITT-Population (0,796 [0,586, 1,082]; $p=0,1439$) ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501. Die Ergebnisse der ITT- und Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse und deuten auf einen nicht signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 hin (Tabelle 4-27).

Abbildung 4-10 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben für die mITT-Population.

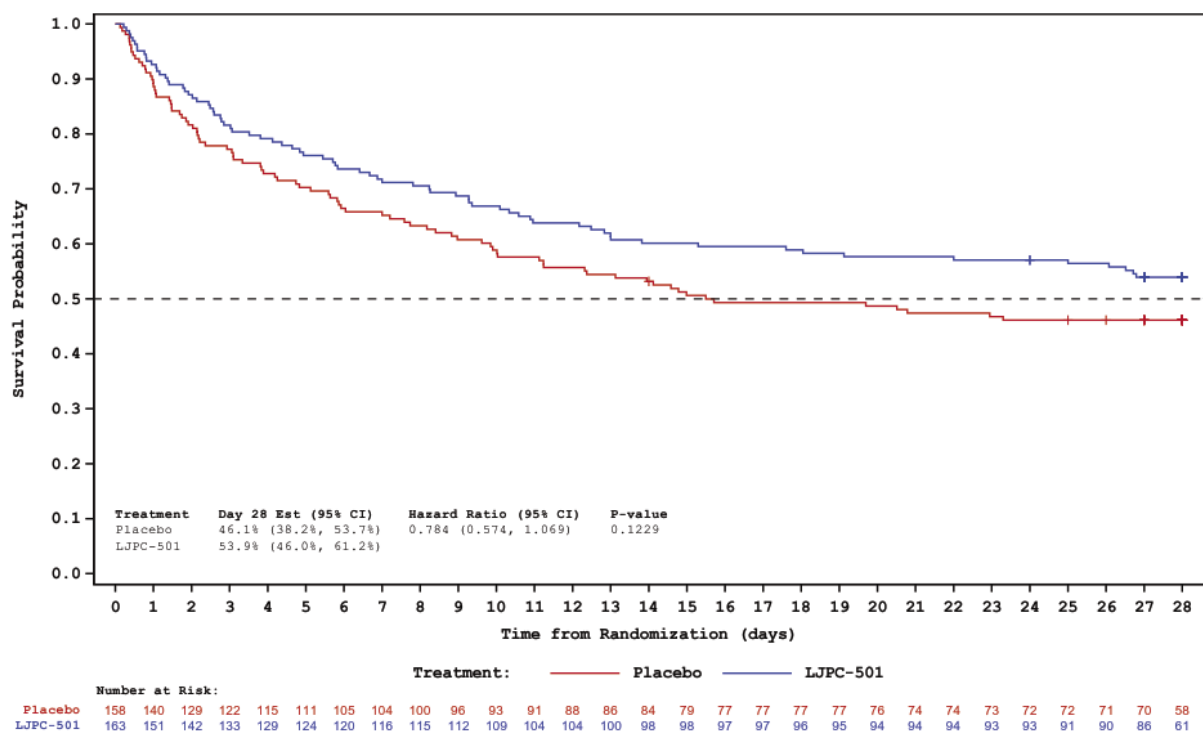


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben am Tag 28 (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza[®])

Quelle: CSR ATHOS-3: Abbildung 14.2.6.4.2 [18]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnten keine weiteren RCTs identifiziert werden, die die in Tabelle 4-5 definierten Kriterien erfüllen. Daher war eine Meta-Analyse nicht möglich.

Die Mortalität ist ein Standardparameter, der in Studien bei kritisch Kranken einschließlich Schockpatienten routinemäßig erfasst wird. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher dargelegt, handelt es sich bei dem gegenständlichen Anwendungsgebiet um ein heterogenes Patientenkollektiv und die Patienten werden individuell nach bestem Ermessen behandelt, um notfalls ihr Leben zu retten. Unter Berücksichtigung der hohen Heterogenität der Patientenpopulation und der in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutierten Aspekte wird insgesamt von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Ansprechrate (MAP-Responder) drei Stunden nach Behandlungsbeginn – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes Ansprechrate (MAP-Responder) drei Stunden nach Behandlungsbeginn

Studie	Operationalisierung
ATHOS-3	<p>Die Ansprechrate drei Stunden nach Behandlungsbeginn war der primäre Endpunkt der ATHOS-3-Studie.</p> <p>Die Ansprechrate war dabei definiert als Anteil derjenigen Patienten, deren MAP zum Zeitpunkt drei Stunden nach Beginn der Infusion mindestens 75 mmHg betrug oder um mindestens 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) angestiegen war. Für den Fall, dass die Dosis der Standard-Vasopressoren innerhalb dieser Zeitspanne erhöht werden musste, wurde dies als Therapieversagen gewertet. Inotropika wie Dobutamin und Milrion waren davon ausgenommen, es sei denn sie (Adrenalin und Dopamin) wurden in inotrop wirksamen Dosierungen verabreicht. Zur Berechnung des Baseline-MAP und MAP nach drei Stunden wurde der Mittelwert aus drei Messungen in 15minütigen Abstand gebildet.</p> <p>Patienten wurden als Therapieversager gewertet, wenn sie vor den Messungen zum Zeitpunkt drei Stunden verstorben sind. Fehlten Werte aus anderen Gründen, wurde bei der mITT-Analyse die LOCF-Methode eingesetzt und als Sensitivitätsanalyse war zusätzlich eine multiple Imputation geplant. Auf Letztere wurde bei der Primäranalyse verzichtet, da keine Werte fehlten.</p> <p>Dargestellt werden der Abschlussbericht der Gesamtpopulation und der relevanten Teilpopulation (Zusatzanalysen) für den direkten Vergleich zwischen LJPC-501 und der zVT. Ergänzend wird der durchschnittlich MAP getrennt nach Studienphase berichtet.</p>
<p>LOCF: Last value carried forward, MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Ansprechrate (MAP-Responder) drei Stunden nach Behandlungsbeginn in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATHOS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATHOS-3 Teilpopulation	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Gesamtpopulation und für die relevante Teilpopulation als niedrig eingestuft. Wie bereits angesprochen, wurden die Daten zur Ansprechrate verblindet erhoben.

Es werden die Ergebnisse der mITT- und ITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle randomisierten und mit den Prüfpräparaten behandelten Patienten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

Der Vergleich des Studienprotokolls, SAPs, Studienberichts und der Studienregistereinträge liefert keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss der Gesamtpopulation ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Da die Prüfärzte jederzeit die Möglichkeit hatten, die Vasopressor-Dosen, falls notwendig, anzupassen kann man nicht davon ausgehen, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind.

Einige wenige der Baseline-Charakteristika sind zwischen den Behandlungsgruppen nicht homogen verteilt. Der Behandlungseffekt von LJPC-501 ist näherungsweise im Bereich eines dramatischen Effekts und hoch signifikant, sodass dieser durch Störfaktoren allein kaum erklärbar ist. Bei der relevanten Teilpopulation zeigt sich ein Baseline-Ungleichgewicht in Bezug auf das Vorliegen eines ARDS und es liegt ein Hinweis für eine Interaktion vor (Abschnitt 4.3.1.3.10). Diese Interaktion ist allerdings biologisch nicht plausibel, da die Patienten der Placebogruppe mit ARDS besser auf die Therapie ansprechen als solche ohne einen solchen Befund, bei denen die Ansprechrate deutlich niedriger ist als bei allen Studienteilnehmern. Daher wird dieses Ergebnis als Zufallsbefund und nicht glaubwürdig interpretiert.

Das Verzerrungspotential des Endpunkts wird insgesamt für beide Auswertungen als niedrig eingestuft und der Endpunkt ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate (MAP-Responder) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt – Ansprechrate (MAP-Responder nach dreistündiger Behandlung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie)

Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo OR [95 % KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
mITT (Primäranalyse)	26/115 (22,6)	76/114 (66,7)	7,10 [3,84, 13,1] p=4,07 x 10 ⁻¹⁰
Sensitivitätsanalysen (mITT)			

Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	OR [95 % KI] p-Wert ¹
Randomisierungsstrata ²	26/115 (22,6)	76/114 (66,7)	6,81 [3,76, 12,4] p=3,9 x 10 ⁻¹¹
Klinische Strata ²	26/115 (22,6)	76/114 (66,7)	6,64 [3,61, 12,2] p=5,58 x 10 ⁻¹¹
Nicht adjustiert ³	26/115 (22,6)	76/114 (66,7)	6,85 [3,81, 12,3] p=1,18 x 10 ⁻¹⁰
Nicht adjustiert ⁴	26/115 (22,6)	76/114 (66,7)	n.b. p=1,51 x 10 ⁻¹¹
ITT (Primäranalyse)	30/128 (23,4%)	77/118 (65,3)	6,19 [3,47, 11,1] p=7,36 x 10 ⁻¹⁰
Sensitivitätsanalysen (ITT)			
Randomisierungsstrata ²	30/128 (23,4%)	77/118 (65,3)	6,09 [3,46, 10,7] p=9,2 x 10 ⁻¹¹
Klinische Strata ²	30/128 (23,4%)	77/118 (65,3)	5,89 [3,33, 10,4] p=1,19 x 10 ⁻¹⁰
Nicht adjustiert ³	30/128 (23,4%)	77/118 (65,3)	6,13 [3,51, 10,7] p=1,8 x 10 ⁻¹⁰
Nicht adjustiert ⁴	30/128 (23,4%)	77/118 (65,3)	n.b. p=3,08 x 10 ⁻¹¹
<p>¹ Odds-Ratio inklusive 95% KI und p-Wert berechnet unter Einsatz des Chi-Quadrat-Tests und eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Faktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg), Baseline-APACHE II-Score sowie Behandlung mit Vasopressin (Ja oder Nein) und der mittleren Katecholamindosis (ausgedrückt als Noradrenalin-Äquivalenzdosis und angegeben in µg/kg/min) jeweils während der letzten sechs Stunden vor der Randomisierung.</p> <p>² Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren (Screening-MAP <65 vs. ≥65 mmHg und Baseline-APACHE II-Score <30, 31-40 und ≥41 Punkte) sowie der Stratifizierungsfaktoren basierend auf dem klinischen Datensatz.</p> <p>³ Chi-Quadrat-Test und logistisches Regressionsmodells</p> <p>⁴ Exakter Test nach Fischer</p> <p>APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, n.b.: Nicht bestimmt, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, mITT: Modified intention to treat, n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds-Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.1.1.1, Tabelle 14.2.1.1.3 [20]</p>			

Bei Betrachtung der mITT- bzw. ITT-Population sprachen 22,6 % bzw. 23,4 % der Patienten der Placebogruppe im Vergleich zu 66,7 % bzw. 65,3 % der mit LJPC-501 behandelten Patienten auf die jeweilige Therapie an. Der Unterschied ausgedrückt als OR (95 % KI) zugunsten von LJPC-501 ist gegenüber Placebo bei der mITT-Analyse (7,10 [3,84, 13,1] p=4,07 x 10⁻¹⁰) und der ITT-Population (6,19 [3,47, 11,1]; p=7,36 x 10⁻¹⁰) hoch signifikant. Der reziproke Wert des OR [95% KI] beträgt für die mITT-Analyse 0,141 [0,076, 0,260], was gegenüber der Placebogruppe einer Risikoreduktion um 86 % zum Vorteil von LJPC-501

entspricht. Eine klinisch relevante Normalisierung des MAP, eines der Hauptziele in der Behandlung von Patienten mit septischen Schock, kann somit mit LJPC-501 signifikant häufiger erreicht werden als mit der Standardtherapie. Die prospektiv geplanten Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis und zeigen über alle Analysen hinweg einen hoch signifikanten Vorteil zugunsten von LJPC-501 verglichen mit der Standardtherapie, was die Robustheit der Primäranalyse stützt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-31: Durchschnittlicher MAP getrennt nach Studienphase (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie; mITT)

Behandlung	MAP (mmHg): Mittelwert (SD) [n]													
	Baseline	p-Wert ¹	Stunde 0-3	p-Wert ¹	Änderung Baseline bis 3 Stunden	p-Wert ¹	Baseline ²	p-Wert	>3 bis 48 Stunden	p-Wert ¹	Änderung Baseline bis 48 Stunden	p-Wert ¹	Änderung 3-48 Stunden	p-Wert
Placebo	64,7 (6,08) [115]	0,0470	67,5 (8,37) [115]	<0,001	2,8 (6,21) [115]	<0,001	64,8 (6,04) [114]	0,0602	69,5 (6,95) [114]	0,0084	4,7 (6,50) [114]	0,2915	1,8 (6,33) [114]	<0,001
LJPC-501	66,2 (5,33) [114]		78,3 (6,85) [114]		12,1 (6,28) [114]		66,2 (5,33) [114]		71,9 (6,55) [114]		5,7 (7,06) [114]		-6,4 (6,56) [114]	

¹ Zweistichproben-t-Test

² Beschränkt auf diejenigen Patienten, bei denen der MAP zum Zeitpunkt 48 Stunden gemessen worden war

Zum Zeitpunkt drei Stunden bezogen auf den Behandlungsbeginn wurde ein MAP von mindestens 75 mmHg angestrebt, während nachfolgend bis zur 48igsten Stunde der MAP möglichst auf einem Niveau von 65 und 70 mmHg gehalten werden sollte.

LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza), MAP: Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anzahl Patienten in der Analyse, SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.1.4.1 [20]

Zum Zeitpunkt Baseline war der MAP bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe geringfügig aber signifikant höher als in der Placebogruppe ($p=0,0470$), dieser geringe Unterschied ist allerdings vermutlich nicht klinisch relevant. Bezogen auf den Zeitraum 0-3 Stunden relativ zum Infusionsbeginn war der MAP bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe deutlich und hochsignifikant höher im Vergleich zur Standardtherapiegruppe ($78,3\pm 6,85$ vs. $67,5\pm 8,37$ mmHg, $p<0,001$). Entsprechend ist der MAP nach der dreistündigen Infusion bei den Patienten der Kontrollgruppe durchschnittlich (SD) um nur 2,8 (6,21) mmHg angestiegen im Vergleich zu einem deutlichen Anstieg um 12,1 (6,28) mmHg bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe ($p<0,001$). Berechnet über den Zeitraum >3 bis zu 48 Stunden konnte der MAP bei den Patienten der LJPC-501- gegenüber der Kontrollgruppe im Mittel (SD) auf einem höheren Niveau erhalten werden ($71,9\pm 6,55$ vs. $69,5\pm 6,95$ mmHg, $p=0,0084$). Bezogen auf den Zeitraum 3-48 Stunden zeigt sich in der Kontrollgruppe ein marginaler Anstieg des MAP ($1,8\pm 6,33$ mmHg) und ein Abfall um $6,4\pm 6,56$ mmHg bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe, der zum Niveau von $p<0,001$ signifikant ist. Dieses Ergebnis ist dadurch zu erklären, dass der *a priori* definierte MAP-Zielwert während dieser Studienphase niedriger war (65-70 mmHg vs. mindestens 75 mmHg nach drei Stunden) und der Wert zum Zeitpunkt drei Stunden bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe deutlich höher war als bei den Patienten der Kontrollgruppe ($76,5\pm 6,74$ vs. $69,1\pm 9,85$ mmHg, $p<0,001$; Zusatzanalyse: Tabelle 14.2.1.5.1). Abbildung 4-12 zeigt die MAP-Kurve im Verlaufe der Behandlung. Die Infusion von LJPC-501 führt zu einem raschen Anstieg des durchschnittlichen MAP, der über dem vordefinierten Zielwert von mindestens 75 mmHg liegt, während die Werte bei den Patienten der Kontrollgruppe im Durchschnitt deutlich darunter liegen.

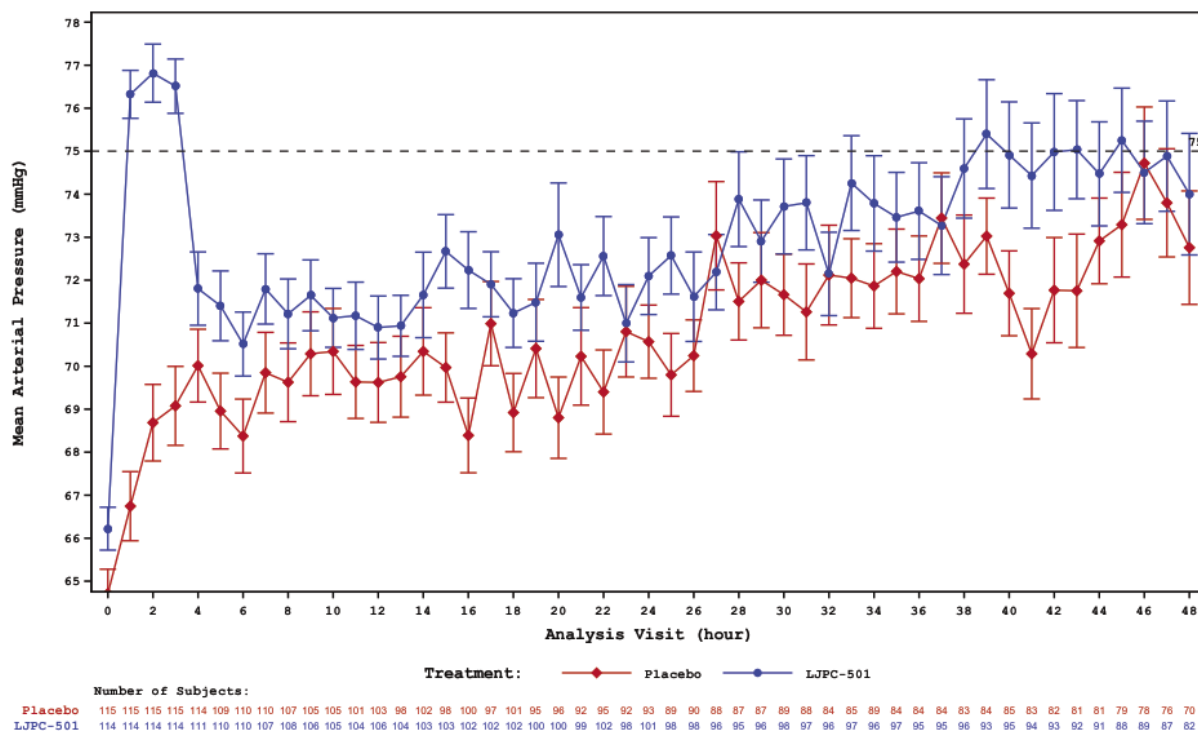


Abbildung 4-12: Durchschnittlicher MAP (Mittelwert [SE]) im Verlauf der Behandlung mit LJPC-501 und der optimierten Standardtherapie (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT)

Zum Zeitpunkt drei Stunden bezogen auf den Behandlungsbeginn wurde ein MAP von mindestens 75 mmHg angestrebt, während nachfolgend bis zur 48igsten Stunde der MAP möglichst auf einem Niveau von 65 und 70 mmHg gehalten werden sollte.

LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention-to-treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, SE: Standardfehler (standard error)

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.1.3 [20]

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate (MAP-Responder nach dreistündiger Behandlung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie)

Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo OR [95 % KI] p-Wert
	Placebo	LJPC-501	
mITT (Primäranalyse) ¹	37/158 (23,4)	114/163 (69,9)	7,95 [4,76, 13,3] p=2,54 x 10 ⁻¹⁵
Randomisierungsstrata ²	37/158 (23,4)	114/163 (69,9)	7,88 [4,74, 13,1] p=1,18 x 10 ⁻¹⁷

Klinische Strata ²	37/158 (23,4)	114/163 (69,9)	7,79 [4,66, 13,0] 7,73 x 10 ⁻¹⁷
Nicht adjustiert ³	37/158 (23,4)	114/163 (69,9)	7,61 [4,63, 12,5] p=1.33 x 10 ⁻¹⁵
Nicht adjustiert ⁴	37/158 (23,4)	114/163 (69,9)	n.b. p=3,45 x 10 ⁻¹⁷
ITT (Primäranalyse) ¹	41/172 (23,9)	116/172 (67,4)	6,96 [4,27, 11,3] p=7.13 x 10 ⁻¹⁵
Randomisierungsstrata ²	41/172 (23,9)	116/172 (67,4)	6,85 [4,23, 11,1] p=5,04 x 10 ⁻¹⁶
Klinische Strata ²	41/172 (23,9)	116/172 (67,4)	6,69 [4,12, 10,9] p=6,27 x 10 ⁻¹⁶
Nicht adjustiert ³	41/172 (23,9)	116/172 (67,4)	6,62 [4,12, 10,6] p=5.56 x 10 ⁻¹⁵
Nicht adjustiert ⁴	41/172 (23,9)	116/172 (67,4)	n.b. p=3,75 x 10 ⁻¹⁶
<p>¹ Odds-Ratio inklusive 95 % KI und p-Wert berechnet unter Einsatz des Chi-Quadrat-Tests und eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Faktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg), Baseline-APACHE II-Score sowie Behandlung mit Vasopressin (Ja oder Nein) und der mittleren Katecholamindosis (ausgedrückt als Noradrenalin-Äquivalenzdosis und angegeben in µg/kg/min) jeweils während der letzten sechs Stunden vor der Randomisierung.</p> <p>² Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren (Screening-MAP <65 vs. ≥65 mmHg und Baseline-APACHE II-Score <30, 31-40 und ≥41 Punkte) sowie der Stratifizierungsfaktoren basierend auf dem klinischen Datensatz.</p> <p>³ Chi-Quadrat-Test und logistisches Regressionsmodells</p> <p>⁴ Exakter Test nach Fischer</p> <p>APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, n.b.: Nicht bestimmt, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, mITT: Modified intention to treat, n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, OR: Odds-Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.1.1.1, Tabelle 14.2.1.1.3 [18]</p>			

Bei Betrachtung der mITT- bzw. ITT-Population sprachen nur 23,4 % bzw. 23,8 % der Patienten der Placebogruppe verglichen mit 69,9 % bzw. 67,4 % der Patienten der LJPC-501-Gruppe auf die jeweilige Behandlung an. Der Unterschied ausgedrückt als OR (95% KI) zum Vorteil von LJPC-501 ist gegenüber Placebo sowohl bei der mITT- (7,95 [4,76, 13,3]; p=2.54 x 10⁻¹⁵) als auch der ITT-Population (6.96 [4,27, 11,3]; p=7.13 x 10⁻¹⁵) hoch signifikant. Bei Betrachtung des reziproken Werts ergibt für die mITT-Population ein OR [95 % KI] von 0,126 [0,075, 0,210], was einer Risikoreduktion um 87 % zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie entspricht. Die prospektiv geplanten Sensitivitätsanalysen bestätigen das

Ergebnis und zeigen im Vergleich zur Standardtherapie übereinstimmend einen hoch signifikanten Vorteil zugunsten von LJPC-501, was die Robustheit der Primäranalyse stützt (CSR Tabelle 26 und 30).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-33: Durchschnittlicher MAP getrennt nach Studienphase (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie; mITT)

Behandlung	MAP (mmHg): Mittelwert (SD) [n]													
	Baseline	p-Wert ¹	Stunde 0-3	p-Wert ¹	Änderung Baseline bis 3 Stunden	p-Wert ¹	Baseline ²	p-Wert	>3 bis 48 Stunden	p-Wert ¹	Änderung Baseline bis 48 Stunden	p-Wert ¹	Änderung 3-48 Stunden	p-Wert
Placebo	65,4 (5,57) [158]	0,0818	68,2 (7,94) [158]	<0,001	2,9 (6,29) [158]	<0,001	65,4 (5,53) [157]	0,1018	70,4 (6,63) [157]	0,0057	4,9 (6,42) [157]	0,1697	1,9 (6,32) [157]	<0,001
LJPC-501	66,4 (5,25) [163]		78,9 (6,82) [163]		12,5 (6,57) [163]		66,4 (5,25) [163]		72,4 (6,43) [163]		6,0 (7,12) [163]		-6,5 (6,64) [163]	

¹ Zweistichproben-t-Test

² Beschränkt auf diejenigen Patienten, bei denen der MAP zum Zeitpunkt 48 Stunden gemessen worden war

Zum Zeitpunkt drei Stunden bezogen auf den Behandlungsbeginn wurde ein MAP von mindestens 75 mmHg angestrebt, während nachfolgend bis zur 48igsten Stunde der MAP möglichst auf einem Niveau von 65 und 70 mmHg gehalten werden sollte.

LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza), MAP: Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anzahl Patienten in der Analyse, SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.1.4.1 [18]

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation zum MAP sind gleichgerichtet zu denjenigen der Teilpopulation. Es zeigt sich nach der dreistündigen Infusion im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlicher und hochsignifikanter Anstieg des MAP bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe. Bezogen auf den Zeitraum 3 bis 48 Stunden ändert sich der MAP bei den Patienten der Kontrollgruppe nur geringfügig um $1,9 \pm 6,32$ mmHg, während der MAP bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe um $6,5 \pm 6,64$ abfällt ($p < 0,001$). Dies ist durch den niedrigeren Ziel-MAP während dieser Studienphase und den höheren 3-Stundenwerten bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe bedingt. Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer bis Stunde 48 zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4-13 graphisch dargestellt.

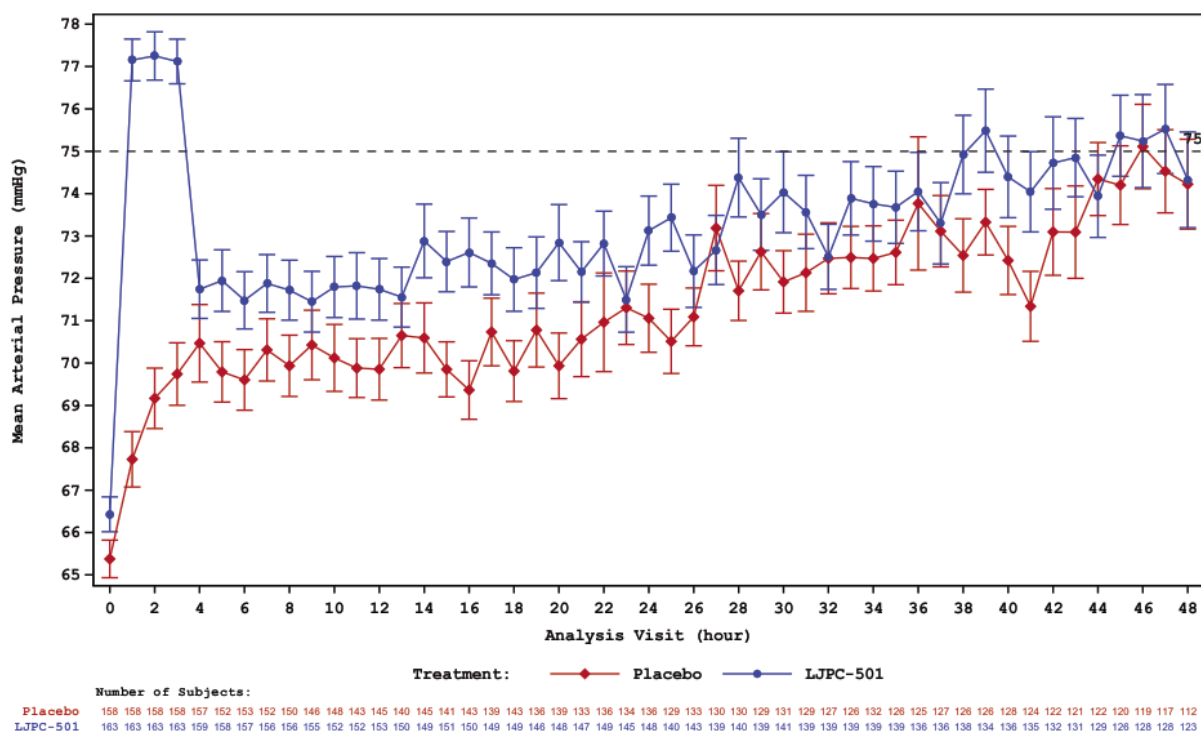


Abbildung 4-13: Durchschnittlicher MAP (Mittelwert [SE]) im Verlauf der Behandlung mit LJPC-501 und der optimierten Standardtherapie (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT)

Zum Zeitpunkt drei Stunden bezogen auf den Behandlungsbeginn wurde ein MAP von mindestens 75 mmHg angestrebt, während nachfolgend bis zur 48igsten Stunde der MAP möglichst auf einem Niveau von 65 und 70 mmHg gehalten werden sollte.

LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention-to-treat, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, SE: Standardfehler (standard error)

Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.1.3 [18]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ

zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnten keine weiteren RCTs identifiziert werden, die die in Tabelle 4-5 definierten Kriterien erfüllen. Daher war eine Meta-Analyse nicht möglich.

Die Therapie des refraktären Schocks richtet sich weltweit und auch in Deutschland nach den MAP-Werten. Dabei wird leitlinienübergreifend ein Zielwert von mindestens 65 mmHg empfohlen [9, 10]. In der Notfallmedizin werden von Intensivmediziner*innen bei Patienten mit septischem Schock allerdings oftmals höhere MAP-Werte oberhalb von 65 mmHg angestrebt [19]. Daher ist davon auszugehen, dass Patienten mit refraktärer Hypotension im distributiven Schock auch in Deutschland nach ähnlichen MAP-Kriterien behandelt werden, wie sie in der ATHOS-3-Studie vordefiniert waren. Unter Berücksichtigung der hohen Heterogenität der Patientenpopulation und der in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutierten Aspekte wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.1.3.3 Änderung des SOFA-Scores – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Änderung des SOFA-Scores

Studie	Operationalisierung
ATHOS-3	<p>Der kardiale Einzelscore und SOFA-Summscore wurden in der ATHOS-3-Studie als sekundäre Endpunkte erhoben. Der SOFA-Score (sequential organ failure assessment) ist ein validiertes und international anerkanntes Instrument zur Bestimmung der Organdysfunktion u.a. bei Sepsis und septischem Schock [9]. Der SOFA-Score wurde bei ITS-Patienten und anderen kritisch Kranken validiert [43, 44, 47].</p> <p>Der Endpunkt war definiert als Änderung der Scores 48 Stunden nach Behandlungsbeginn bezogen auf den jeweiligen Screening-Wert. Die einzelnen SOFA-Komponenten wurden während des Screenings bestimmt. D. h. innerhalb von höchstens 48 Stunden vor Beginn der Behandlung. Ausgenommen davon war der kardiovaskuläre SOFA-Index, der innerhalb von sechs Stunden vor Behandlungsbeginn bestimmt wurde. Die SOFA-Werte wurden erneut nach drei und 48 Stunden bezogen auf den Beginn der Infusionen ermittelt.</p> <p>Die Screening-Werte wurden jeweils anhand des letzten vorliegenden Messpunkts vor Behandlungsbeginn berechnet. Der kardiovaskuläre SOFA-Score wurde anhand der Noradrenalin-Äquivalenzdosis errechnet oder für den Fall, dass die Vasopressor-Therapie vorher abgesetzt wurde, basierend auf dem MAP. Die Vasopressoren Adrenalin, Noradrenalin,</p>

Dopamin, Phenylephrin sowie Vasopressin wurden bei der Berechnung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis berücksichtigt.

Die Glasgow-Komaskala sollte vorzugsweise zu einem Zeitpunkt erhoben werden, zu dem der/die Patient(in) nicht sediert war. War dies nicht möglich, ging der höchste, während der letzten 24 Stunden bestimmte Wert in die Berechnung ein.

Das SOFA bildet insgesamt sechs Organsysteme ab (Atmung, Blutgerinnung, Leber, Herz-Kreislauf, ZNS und Niere) und die Schwere der Schädigung wird jeweils auf einer 5-Punktskala bewertet. Dabei entspricht ein Wert von vier jeweils der höchstmöglichen Organdysfunktion und ein Summenscore von 24 dem schlechtesten Wert. Der SOFA-Score wurde entsprechend der Angaben unten ermittelt.

Organsystem / Parameter	SOFA-Score				
	0	1	2	3	4
Atmung: PaO ₂ /FiO ₂ in mmHg	>400	≤400	≤300	≤200 ²	≤100 ²
Blutgerinnung: Thrombozyten x 10 ³ /μl	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Leber: Bilirubin in mg/dl (μmol/l)	<1,2 (<20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)
Herz-Kreislauf ¹ : Hypotension	Keine	MAP <70	Dop ≤5 oder Dob (jede Dosis) ³	Dop >5, Adr ≤0,1 oder Nor ≤0,1 ³	Dop >15, Adr >0,1 oder Nor >0,1 ³
ZNS: Glasgow-Komaskala	15	13-14	10-12	6-8	<6
Niere: Kreatinin in mg/dl (μmol/l) oder Diurese in ml/Tag	<1,2 (<110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) oder <500	>5 (>440) oder <200

¹ Adrenerg wirksame Substanzen verabreicht über mindestens eine Stunde. ² Die Patienten dieser Gruppen werden künstlich beatmet. ³ Dosen ausgedrückt in μg/kg * min. Abweichend wurde der Index anhand der Noradrenalin-Äquivalenzdosis berechnet.

Die Glasgow-Komaskala erfasst drei Bereiche, die auf einer Skala von 1 Punkt (keine Reaktion) bis 4 (Augenöffnen), 5 (sprachliche Reaktion) bzw. 6 Punkten (motorische Reaktion) bewertet werden:

- Augenöffnen (spontan = 4 Punkte, auf Aufforderung = 3 Punkte, auf Schmerzreiz = 2 Punkte und kein Augenöffnen = 1 Punkt),
- Beste sprachliche Antwort (vollständig orientiert = 5 Punkte, unvollständig orientiert = 4 Punkte, verworren = 3 Punkte, unverständliche Laute = 2 Punkte oder keine = 1 Punkt),
- Beste motorische Reaktion (befolgt verbale Aufforderung = 6 Punkte, gezielte Abwehrreaktion = 5 Punkte, ungerichtete Bewegung = 4 Punkte, Beugereaktion = 3 Punkte oder Streckreaktion = 2 Punkte jeweils auf Schmerzreiz oder keine Bewegung = 1 Punkt) [118].

Gesetzt den Fall, dass SOFA-Werte bei verstorbenen Patienten fehlten, wurde der jeweils schlechteste Wert angenommen, d. h. 4 Punkte für die Einzelscores und 24 Punkte für den Gesamtindex. Fehlten Werte aus Gründen, die nicht mit dem Tod von Patienten in Zusammenhang standen, wurde die LOCF-Methode zur Imputation eingesetzt.

Es werden die Ergebnisse für den SOFA-Summenscore sowie aller Einzelskalen für die Gesamtpopulation und den direkten Vergleich zwischen der Teilpopulation von LJPC-501 mit der zVT berichtet.

μl: Mikroliter, μmol: Mikromol, Adr: Adrenalin, dl: Deziliter, Dob: Dobutamin, Dop: Dopamin, FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion, ITS: Intensivstation, l: Liter, LOCF: Last observation carried forward,

MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mg: Milligramm, ml: Milliliter, mmHg: Millimeter, Nor: Noradrenalin, Quecksilbersäule, PaO₂: Arterieller Sauerstoffpartialdruck, SOFA: Sequential organ failure assessment, ZNS: Zentralnervensystem, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Änderung des kardiovaskulären und SOFA-Scores in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATHOS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATHOS-3 Teilpopulation	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Gesamtpopulation als niedrig und für die relevante Teilpopulation ebenfalls als niedrig eingestuft. Die SOFA-Daten wurden verblindet erhoben. Bei dem SOFA-Index handelt es sich weitgehend um objektive Parameter, die keiner subjektiven Interpretation bedürfen [47]. Die größte subjektive Komponente beinhaltet die Glasgow-Komaskala [16]. Im Hinblick auf den Summenscore wird ebenfalls nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen, da lediglich die Glasgow-Komaskala als eine von insgesamt sechs Organsystemen begrenzt subjektiven Einschätzungen unterliegt.

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle randomisierten und mit den Prüfpräparaten Behandelten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Für die Patienten der ITT-Population liegen für den Endpunkt keine Ergebnisse vor.

Beim SOFA Score kann die Frage aufkommen, wie mit fehlenden SOFA-Werten bei frühzeitig verstorbenen Patienten umgegangen werden sollte [47]. Der SOFA-Index könnte sich im Studienverlauf nominell verbessern, wenn in einer Gruppe besonders viele Patienten früh versterben sollten und bei den Verstorbenen nicht der letzte SOFA-Index oder der Maximalwert

von 24 Punkten eingegeben werden [16]. Die in der ATHOS-3-Studie eingesetzten Methoden zur Imputation bei fehlenden Werten sind daher angemessen (schlechtester Wert bei Verstorbenen und LOCF in allen anderen Fällen).

Der SAP spezifiziert zur statistischen Analyse des SOFA-Gesamtscores einen Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren und als Sensitivitätsanalyse ein allgemeines lineares Modell jeweils unter Berücksichtigung der Randomisierungsstrata. Hinsichtlich des kardiovaskulären SOFA-Scores ist die Reihenfolge laut SAP umgekehrt. Der von den anderen Skalen abweichenden Analyse des kardiovaskulären SOFA lag die Überlegung zugrunde, dass alle Patienten zu Studienbeginn einen Maximalwert von 4 Punkten aufwiesen und sich ihr Zustand dementsprechend nur bessern und nicht verschlechtern konnte. Im Abschlussbericht werden der van Elteren-Test für den kardiovaskulären SOFA und das allgemeine lineare Modell für den Gesamtscore, jeweils adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren, als Analysemethoden beschrieben. Der van Elteren-Test wurde wie beschrieben ausgeführt. In das lineare Modell gingen jedoch im Abschlussbericht andere Faktoren ein (Baseline-MAP sowie Screening-APACHE-II- und -SOFA-Score). Damit wurden Anforderungen der Zulassungsbehörden umgesetzt. Die Publikation von Khanna et al. (2017) berichtet für den kardiovaskulären Score das Ergebnis aus dem van Elteren-Test und für den Gesamtscore das Ergebnis des linearen Modells [48]. Es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, da mit den Änderungen der Faktoren, nach denen adjustiert wurde, Forderungen der Zulassungsbehörden entsprochen wurde, wodurch diese gerechtfertigt sind. Ansonsten handelt es sich lediglich um eine unterschiedliche Wichtung der Analysen und die Analysen wurden ansonsten wie im SAP festgelegt ausgeführt.

Der Patientenfluss der Gesamtpopulation ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

Bei Patienten mit Organversagen (SOFA-Index ≥ 3) treten neurologische Ausfälle zuerst auf, gefolgt von Versagen der Lunge, des Herz-Kreislaufsystems, der Niere und der Blutgerinnung und etwas später zwischen Tag vier und fünf der Leber [16]. Dementsprechend ist der Erhebungszeitpunkt 48 Stunden nach Infusionsbeginn in der ATHOS-3-Studie möglicherweise nicht optimal, um ein Versagen der Leber zu erfassen. Dies betrifft alle Patienten gleichermaßen und eine Verzerrung ist daher unwahrscheinlich.

Es wird empfohlen, alle Vasopressoren einschließlich Vasopressin (ausgedrückt als Noradrenalin-Äquivalenzdosis) und gegebenenfalls dessen Analoga sowie Angiotensin II in die Kalkulation des kardiovaskulären SOFA-Index einzubeziehen, um falsch niedrige Werte möglichst zu vermeiden [47]. Für Angiotensin II wurde eine Noradrenalin-Äquivalenzdosis von 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vorgeschlagen [119]. In der ATHOS-3-Studie wurde der kardiovaskuläre SOFA-Index wie empfohlen anhand der Noradrenalin-Äquivalenzdosis einschließlich Vasopressin berechnet. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Ergebnisse des kardiovaskulären und des Gesamtscores verzerrt sind.

Bei dem Endpunkt kardiovaskulärer SOFA Score ist nicht von einer Verzerrung auszugehen, da alle Patienten gemäß Ausschlusskriterium zu Studienbeginn den Höchstwert von vier Punkten aufwiesen. In dem allgemeinen, linearen Modell wurde u. a. nach dem SOFA-

Screening-Wert adjustiert, wodurch das Ungleichgewicht zu Studienbeginn bezogen auf den Gesamtscore ausgeglichen wird. Die Patienten der Standardtherapiegruppe wiesen im Vergleich zur LJPC-501-Gruppe zu Baseline einen signifikant höheren (schlechteren) MELD-Score (Model of Endstage Liver Disease-Score) auf und der Screening SOFA-Wert die Leber betreffend war bei den Patienten der Vergleichsgruppe ebenfalls numerisch höher (Zusatzanalysen Tabelle 14.1.2.2.2 und 14.2.2.5.1). Dies kann die Ergebnisse zur Leberfunktion gemessen mittels SOFA unter Umständen verzerren.

Inwieweit die übrigen, leichten Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt Baseline bei der Teilpopulation die Ergebnisse unter Umständen verzerren oder, falls zutreffend, welche Skalen davon betroffen wären, ist nicht ableitbar. Weitere verzerrende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt insgesamt als niedrig eingestuft. Insgesamt ist die Ergebnissicherheit für den Endpunkt Änderung des SOFA-Werts hoch.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Änderung der SOFA-Scores für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Morbidität – Kardiovaskulärer SOFA-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD)– n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI]	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=114)	Placebo	4,00 (0,000) 115/115	3,99 (0,093) 115/115	2,92 (1,562) 115/115	-1,08 (1,562) 115/115	-1,18 [-1,48, -0,89]	0,40 [-0,02, 0,82] p=0,0616 ¹
mITT (N=115)	LJPC-501	4,00 (0,000) 114/114	3,95 (0,224) 114/114	2,31 (1,776) 114/114	-1,69 (1,776) 114/114	-1,59 [-1,88, -1,29]	p=0,0197 ²

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score jeweils während des Screenings eingesetzt.

² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.1.1 [20]

Ausgehend von einem Score von 4 Punkten bei allen Patienten sank der kardiovaskuläre SOFA-Score im Mittel (SD) bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe innerhalb von 48 Stunden deutlicher ab als dies bei den Patienten der Placebogruppe der Fall war (-1,69±1,776 vs. -1,08±1,562 Punkte). Der van Elteren-Test zeigt einen signifikanten Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (p=0,0197). Die Sensitivitätsanalyse mit der Methode der Kleinstquadrat-Mittelwertsdifferenz [95 % KI] zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 0,40 [-0,02, 0,82] Punkte. Bei Einsatz des allgemeinen linearen Modells erreicht der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht das Signifikanzniveau (p=0,0616).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Morbidität - SOFA-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI]	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	13,33 (3,230) 115/115	13,80 (3,261) 115/115	15,25 (6,655) 115/115	1,92 (5,527) 115/115	1,65 [0,65, 2,65]	-0,02 [-1,48 - 1,44] p=0,8554 ¹
mITT (N=114)	LJPC-501	11,82 (2,819) 110/114	12,70 (3,123) 114/114	12,98 (6,375) 114/114	1,39 (5,787) 110/115	1,67 [0,65, 2,69]	p=0,9810 ²

¹ Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)

² Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II. ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.2.1 [20]

Die Patienten der LJPC-501-Gruppe wiesen zum Screening einen um etwa 1,5 Punkte niedrigeren (besseren) SOFA-Summscore auf als die Patienten der Placebogruppe (11,82±2,819 vs. 13,33±3,230 Punkte). Innerhalb von 48 Stunden bezogen auf die Screening-Untersuchung verschlechtert sich der SOFA-Score bei den Patienten der Placebogruppe durchschnittlich (SD) um 1,92 (5,527) Punkte verglichen mit 1,39 (5,787) Punkten bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe. Die Kleinstquadrat-Mittelwertsdifferenz [95 % KI] zwischen den Behandlungsgruppen beträgt -0,02 [-1,48, 1,44] Punkte. Dieser geringe Unterschied erreicht erwartungsgemäß nicht das Signifikanzniveau.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Atmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI]	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	2,34 (1,067) 115/115	2,37 (1,004) 115/115	2,60 (1,205) 115/115	0,26 (1,285) 115/115	0,23 [0,02, 0,45]	0,20 [-0,10, 0,50] p=0,1970 ¹ p=0,5793 ²
mITT (N=114)	LJPC-501	2,25 (1,149) 114/114	2,22 (1,135) 114/114	2,25 (1,254) 114/114	0,01 (1,454) 114/114	0,04 [-0,18, 0,25]	

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt.
² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II. ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)
 Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.3.1 [20]

Der SOFA-Subscore Atmung ändert bis zum Zeitpunkt 48 Stunden nach der Screening-Untersuchung in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen nur minimal. Dementsprechend sind die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Morbidität - SOFA-Subskala Nervensystem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI]	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	2,72 (1,267) 115/115	2,85 (1,208) 115/115	2,87 (1,253) 115/115	0,15 (1,194) 115/115	0,24 [0,02, 0,46]	0,10 [-0,21, 0,42] p=0,5141 ¹ p=0,9995 ²
mITT (N=114)	LJPC-501	2,15 (1,416) 114/114	2,47 (1,434) 114/114	2,38 (1,502) 114/114	0,23 (1,534) 114/114	0,14 [-0,08, 0,35]	

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt.
² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II. ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)
 Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.4.1 [20]

Die Werte der SOFA-Kategorie das Nervensystem betreffend bleiben bis zum Zeitpunkt 48 Stunden nach der Screening-Untersuchung weitestgehend stabil. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist marginal und erreicht dementsprechend nicht das Signifikanzniveau.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Morbidität - SOFA-Subskala Leberfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI]	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	1,24 (1,189) 115/115	1,27 (1,157) 115/115	1,96 (1,597) 115/115	0,71 (1,262) 115/115	0,70 [0,47, 0,93]	-0,01 [-0,34, 0,32] p=0,9438 ¹
mITT (N=114)	LJPC-501	0,79 (0,964) 111/114	0,96 (0,990) 114/114	1,46 (1,464) 114/114	0,69 (1,327) 111/114	0,71 [0,48, 0,94]	p=0,8663 ²

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt.
² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II. ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, n: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)
 Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.5.1 [20]

Die Leberfunktion war in beiden Behandlungsgruppen zur Screening-Untersuchung vergleichsweise wenig eingeschränkt und verschlechterte sich im Lauf der Behandlung bis zur 48igsten Stunden gleichermaßen um rund 0,7 Punkte. Die Ergebnisse für die SOFA-Subskala die Leberfunktion betreffend unterscheiden sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen und dementsprechend ist der Unterschied nicht signifikant.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Morbidität - SOFA-Subskala Blutgerinnung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI]	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	1,16 (1,204) 115/115	1,38 (1,218) 115/115	2,21 (1,530) 115/115	1,05 (1,350) 115/115	1,03 [0,80, 1,26]	-0,14 [-0,47, 0,19] p=0,4117 ¹
mITT (N=114)	LJPC-501	0,91 (1,023) 113/114	1,24 (1,091) 114/114	2,04 (1,417) 114/114	1,15 (1,304) 113/114	1,17 [0,94, 1,40]	p=0,5715 ²

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt,
² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs, ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs, 31-41 vs, ≥41 Punkte)
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)
 Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.6.1 [20]

Die Blutgerinnung gemessen mittels SOFA war zur Screening-Untersuchung nur vergleichsweise wenig gestört und verschlechterte sich in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen um etwa einen Punkt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist vernachlässigbar und erreicht nicht das Signifikanzniveau.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Morbidität - SOFA-Subskala Nierenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert	Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI] ¹	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden				
mITT (N=115)	Placebo	1,87 (1,203) 115/115	1,93 (1,289) 115/115	2,70 (1,623) 115/115	0,83 (1,557) 115/115	0,76 [0,50, 1,01]	-0,16 [-0,52, 0,20] p=0,3865 ¹	
mITT (N=114)	LJPC-501	1,70 (1,343) 114/114	1,87 (1,479) 114/114	2,54 (1,657) 114/114	0,84 (1,514) 114/114	0,91 [0,66, 1,17]	p=0,5366 ²	

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt,
² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)
 Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.7.1 [20]

Die Patienten beider Behandlungsgruppen zeigten zur Screening-Untersuchung mittelgradige Nierenfunktionsstörungen, die sich im Studienverlauf bis zur 48igsten Stunde weiter verschlechterten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist zum letzten Messzeitpunkt vernachlässigbar und erreicht demgemäß auch nicht das Signifikanzniveau.

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Morbidität – Kardiovaskulärer SOFA-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI] ¹	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	4,00 (0,000) 158/158	3,99 (0,112) 158/158	2,72 (1,654) 158/158	-1,28 (1,654) 158/158	-1,35 [-1,60, -1,09]	0,34 (-0,02 - 0,71) p=0,0624 ¹
mITT (N=114)	LJPC-501	4,00 (0,000) 163/163	3,87 (0,550) 163/163	2,25 (1,771) 163/163	-1,75 (1,771) 163/163	-1,69 [-1,94, -1,44]	p=0,0129 ²

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt,

² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.1.1 [18]

Bezogen auf den Screening-Wert (= 4 Punkte) sank der kardiovaskuläre SOFA-Score bei den Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe innerhalb von 48 Stunden relativ zum Behandlungsbeginn im Mittel (SD) um -1,28 (1,654) bzw. -1,75 (1,771) Punkte ab. Die Kleinsquadrat-Mittelwertsdifferenz [95 % KI] zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 0,34 (-0,02, 0,71) und erreicht bei Einsatz des allgemeinen linearen Modells nicht das Signifikanzniveau (p=0,0624). Der van Elteren-Test weist auf einen signifikanten Vorteil zugunsten von LJPC-501 verglichen mit Placebo hin (p=0,0129).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI] ¹	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	12,72 (3,310) 158/158	13,18 (3,308) 158/158	13,76 (6,700) 158/158	1,04 (5,336) 158/158	0,84 [0,03, 1,66]	-0,41 (-1,56, 0,75) p=0,4901 ¹ p=0,9755 ²
mITT (N=114)	LJPC-501	11,77 (2,839) 158/163	12,53 (3,007) 163/163	12,69 (6,033) 163/163	1,05 (5,500) 158/163	1,25 [0,44, 2,06]	

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt,
² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)
 Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.2.1 [18]

Der SOFA-Gesamtscore verschlechtert sich bis zum Zeitpunkt 48 Stunden bezogen auf den Behandlungsbeginn in beiden Behandlungsgruppen verglichen mit dem Screening-Wert und zwar in der LJPC-501-Gruppe etwas mehr als in der Kontrollgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für den Endpunkt Änderung des SOFA-Scores sehr gering ausgeprägt und dementsprechend bei beiden statistischen Analysen nicht signifikant.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Atmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI] ¹	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	2,32 (1,118) 158/158	2,34 (1,026) 158/158	2,49 (1,230) 158/158	0,17 (1,227)	0,17 [-0,00, 0,34]	0,17 [-0,07, 0,42] p=0,1620 ¹
mITT (N=114)	LJPC-501	2,24 (1,099) 163/163	2,15 (1,107) 163/163	2,23 (1,184) 163/163	-0,01 (1,354)	-0,00 [-0,18, 0,17]	p=0,4725 ²

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt,
² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)
 Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.3.1 [18]

Zu Studienbeginn war die Atmung der Patienten, gemessen anhand der SOFA-Skala, mittelmäßig eingeschränkt und dies änderte sich während der Behandlung nur geringfügig. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist für den Endpunkt Atemdysfunktion gemessen mittels SOFA vernachlässigbar und dementsprechend auch nicht signifikant (p>0,05).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Nervensystem aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamt-population der ATHOS-3-Studie)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI] ¹	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	2,60 (1,321) 158/158	2,74 (1,263) 158/158	2,66 (1,329) 158/158	0,06 (1,290) 158/158	0,14 [-0,05, 0,32]	-0,09 [-0,35, 0,17] p=0,5006 ¹
mITT (N=114)	LJPC-501	2,18 (1,496) 163/163	2,60 (1,464) 163/163	2,48 (1,509) 163/163	0,29 (1,457) 163/163	0,22 [0,04, 0,41]	p=0,3198 ²

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt,
² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)
 Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.4.1 [18]

Die Patienten der Placebogruppe zeigten bei einem durchschnittlichen (SD) SOFA-Score von 2,60 (1,321) Punkten zur Screening-Untersuchung etwas deutlichere zentralnervöse Störungen als die Patienten der LJPC-501-Gruppe (2,18±1,496 Punkte). Die Werte verschlechterten sich im Verlauf der Behandlung nur geringfügig und nach 48 Stunden ist kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen. Für den Endpunkt Funktion des Nervensystems gemessen mittels SOFA ergibt sich im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Leberfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI] ¹	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	1,10 (1,185) 158/158	1,13 (1,161) 158/158	1,64 (1,577) 158/158	0,54 (1,138) 158/158	0,53 [0,35, 0,71]	-0,10 [-0,36, 0,16] p=0,4386 ¹
mITT (N=114)	LJPC-501	0,78 (0,972) 159/163	0,92 (0,994) 163/163	1,38 (1,411) 163/163	0,62 (1,241) 159/163	0,63 [0,45, 0,81]	p=0,5445 ²

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt,
² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)
 Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.5.1 [18]

Zur Screening-Untersuchung ist die Leberfunktion der Patienten beider Gruppen mäßig eingeschränkt und verschlechtert sich bis zur 48igsten Stunde bei den Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe im Mittel (SD) um 0,54 (1,138) bzw. 0,62 (1,241) Punkte. Achtundvierzig Stunden nach Behandlungsbeginn ist für den Endpunkt Leberfunktion gemessen mittels SOFA kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen feststellbar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Blutgerinnung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamt-population der ATHOS-3-Studie)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI] ¹	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	0,99 (1,154) 158/158	1,19 (1,206) 158/158	1,89 (1,542) 158/158	0,90 (1,303) 158/158	0,87 [0,68, 1,06]	-0,18 [-0,44, 0,09] p=0,1894 ¹
mITT (N=114)	LJPC-501	0,91 (1,042) 162/163	1,17 (1,136) 163/163	1,92 (1,388) 163/163	1,02 (1,233) 162/163	1,05 [0,86, 1,23]	p= 0,4721 ²

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt,
² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)
 APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)
 Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.6.1 [18]

Zur Screening-Untersuchung ist die Blutgerinnung bei den Patienten beider Gruppen mäßig gestört und verschlechtert sich im Studienverlauf bis zur 48igsten Stunde gleichermaßen um etwa einen Punkt. Nach 48 Stunden ist der Unterschied in Bezug auf den Endpunkt Störungen der Blutgerinnung ausgedrückt als SOFA-Score zwischen den Behandlungsgruppen vernachlässigbar und dementsprechend auch nicht signifikant.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Morbidität – SOFA-Subskala Nierenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamt-population der ATHOS-3-Studie)

Analyse	Behandlung	Mittelwert (SD) – n / N				Änderung nach 48 Stunden LSM [95 % KI] ¹	Unterschied LSM ¹ LJPC-501 vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
		Screening	3 Stunden	48 Stunden	Änderung nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert		
mITT (N=115)	Placebo	1,70 (1,208) 158/158	1,80 (1,318) 158/158	2,35 (1,708) 158/158	0,65 (1,547) 158/158	0,60 [0,38, 0,82]	-0,23 [-0,54, 0,08] p=0,1413 p=0,2054
mITT (N=114)	LJPC-501	1,65 (1,363) 162/163	1,83 (1,500) 163/163	2,44 (1,663) 163/163	0,78 (1,516) 162/162	0,83 [0,61, 1,04]	

¹ Zur Berechnung wurde ein allgemeines lineares Modell adjustiert nach Baseline-MAP sowie APACHE II- und SOFA-Score während des Screenings eingesetzt,

² Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren mit den zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) und APACHE II-Score (≤30 vs. 31-41 vs. ≥41 Punkte)

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), LSM: Least square mean, mITT: Modified intention to treat, n: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, SD: Standardabweichung (standard deviation)

Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.2.7.1 [18]

Zu Studienbeginn zeigen die Patienten beider Gruppen mittelschwere Nierenfunktionsstörungen, die im weiteren Verlauf bis zur 48igsten Stunde in beiden Gruppen noch zunehmen. Nach 48 Stunden unterscheidet sich die Nierenfunktion gemessen anhand des SOFA nicht zwischen den Gruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnten keine weiteren RCTs identifiziert werden, die die in Tabelle 4-5 definierten Kriterien erfüllen. Daher war eine Meta-Analyse nicht möglich.

Der SOFA-Index wird in deutschen Intensivstationen zur Diagnose einer Sepsis-assoziierten Organ dysfunktion eingesetzt. Außerhalb des Intensivbereichs wird eine verkürzte Version des SOFA empfohlen [9]. Der SOFA-Score wird weltweit standardisiert nach genau festgelegten Kriterien erhoben. Zur Berechnung wird zunehmend, einschließlich Deutschland [45], die Noradrenalin-Äquivalenzdosis herangezogen wie dies auch in der ATHOS-3-Studie der Fall war, da sich das Vasopressor-Spektrum seit Einführung dieses Messinstruments erweitert hat. Unter Berücksichtigung der hohen Heterogenität der Patientenpopulation und der in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutierten Aspekte wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Änderung des SOFA-Scores auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.4 Dauer der künstlichen Beatmung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt Dauer der künstlichen Beatmung

Studie	Operationalisierung
ATHOS-3	<p>Es handelt sich um einen explorativen Endpunkt der Studie.</p> <p>Der Endpunkt ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Beginn der Behandlung und dem Ende der künstlichen Beatmung ausgedrückt in Tagen. Dabei werden nicht beatmete Patienten nicht berücksichtigt. Da die Studie am siebten Tag (oder zur letzten Studienvisite) endete, wurden Ereignisse bis einschließlich Tag 7 erfasst.</p> <p>Gemäß SAP sollte der Endpunkt mittels Kaplan-Meier und der Behandlungseffekt anhand eines Log-Rank-Test untersucht werden. Für den Fall, dass das Ende der Beatmung mit dem Tag des Todes zusammenfiel, sollten die Patienten gemäß SAP zu diesem Zeitpunkt zensiert werden. Etwa die Hälfte der Teilnehmer der ATHOS-3-Studie ist im Studienverlauf verstorben und gemäß SAP würden alle Verstorbenen als Patienten mit Ereignis gewertet (Beatmung beendet). Diese Art der Zensierung bildet nicht die Realität ab, da die Beatmung bei diesen Patienten nicht an diesem Tag hätte abgesetzt werden können. Da die gemäß SAP festgelegte Art der Zensierung den tatsächlichen Anteil der nicht mehr beatmeten Patienten aller Wahrscheinlichkeit nach überschätzt und um die konkurrierenden Risiken besser abzubilden, wurde post-hoc eine zusätzliche Methode eingesetzt. Die kumulative Inzidenzfunktion entspricht dem erwarteten Anteil derjenigen Patienten, die im Studienverlauf ein bestimmtes konkurrierendes Ereignis erleiden. Berechnet wurde der Anteil derjenigen Patienten, bei denen das Ereignis (Ende der künstlichen Beatmung) bei gleichzeitigem Risiko zu Versterben eintrat (kumulative Inzidenz).</p> <p>Es werden die Ergebnisse (kumulative Inzidenz und aus Transparenzgründen die ursprünglich geplante Analyse) für die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulation und den direkten Vergleich zwischen LJPC-501 mit der zVT berichtet.</p>
SAP: Statistischer Analyseplan, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer der künstlichen Beatmung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATHOS-3	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig
ATHOS-3 (Teilpopulation)	niedrig	ja	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die maßgebliche Teilpopulation als niedrig eingestuft. Die Notwendigkeit und Dauer der künstlichen Beatmung richtet sich nach dem klinischen Zustand der schwerkranken Patienten. Da eine künstliche Beatmung einerseits lebensnotwendig ist, andererseits jedoch unter Umständen schwere Folgekomplikationen nach sich ziehen kann, ist es äußerst unwahrscheinlich, dass die mögliche Kenntnis der vasoaktiven Therapie einen Einfluss darauf hat, ob und wann die künstliche Beatmung abgesetzt wird.

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle randomisierten und mit den Prüfpräparaten wie geplant behandelten Patienten berücksichtigt. Es handelt sich bei der Analyse um eine Subpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation, die diejenigen Patienten umfasst, die zu Beginn der Behandlung (Stunde 0) künstlich beatmet wurden. Das ITT-Prinzip wird nicht adäquat umgesetzt. Allerdings fielen insgesamt nur 15 Patienten der relevanten Teilpopulation aus dieser Analyse, so dass von keiner relevanten Verzerrung ausgegangen wird.

Die Dauer der künstlichen Beatmung war gemäß Studienprotokoll nicht als Endpunkt definiert und wurde gemäß SAP als ein bei Intensivpatienten routinemäßig erhobener Endpunkt festgelegt. Der Endpunkt wurde wie im SAP beschrieben analysiert. Die Auswertung des Endpunkts wurde post-hoc um eine zusätzliche Analyse der kumulativen Inzidenz ergänzt. Die Gründe hierfür sind nachvollziehbar beschrieben und erhöhen die Aussagekraft der Ergebnisse. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Es ist nicht eindeutig ableitbar, ob alle davon betroffenen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung künstlich beatmet wurden.

Der Beobachtungszeitraum über 7 Tage ist zu kurz, um alle Ereignisse bei den schwerkranken Patienten zu erfassen. Der Behandlungseffekt wird dadurch vermutlich nicht adäquat abgebildet.

Der Endpunkt wurde nicht standardisiert nach zuvor festgelegten Kriterien erhoben, sondern es lag im Ermessen der behandelnden Ärzte oder auch institutseigener Protokolle, unter welchen Bedingungen eine Beatmung eingeleitet und zu welchem Zeitpunkt die Beatmung beendet wurde. Da dies beide Gruppen gleichermaßen betrifft wird nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen.

Dem Problem konkurrierender Risiken und eines informativen Dropouts wurde durch Einsatz der kumulativen Inzidenzrate Rechnung getragen (verstorbene Patienten können nicht beatmet werden und früh Verstorbene werden kürzer beatmet).

Weitere verzerrende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt insgesamt als niedrig eingestuft und die Ergebnissicherheit ist hoch.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Dauer der künstlichen Beatmung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Morbidität – Dauer der künstlichen Beatmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

Behandlung	Patienten mit Ereignis ³ n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	Median [95 %-KI] (Tage)	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	HR [95 %-KI] ¹	Log-Rank p-Wert ²
Kumulative Inzidenz						
Placebo	24/108 (22,2)	6 [5, nicht erreicht]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	1,279 [0,741, 2,206]	p=0,3758
LJPC-501	28/103 (21,2)	6 [5, nicht erreicht]	Nicht erreicht	Nicht erreicht		
Ursachenspezifisches Hazard (Kaplan-Meier)						
Placebo	24/108 (22,2) Zensiert: 84	6 [5, nicht erreicht]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	1,110 [0,643, 1,915]	p=0,7072
LJPC-501	28/103 (21,2) Zensiert 75	6 [5, nicht erreicht]	Nicht erreicht	Nicht erreicht		
¹ Hazard Ratio (inklusive 95%-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell. ² Keine Adjustierung ³ Nicht mehr beatmete Patienten Für die ITT-Population liegen für diesen Endpunkt keine Berechnungen vor. HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza [®]), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.8.2.1 [20]						

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht, sodass die Ergebnisse nicht aussagekräftig sind.

Abbildung 4-16 zeigt die korrespondierende kumulative Inzidenzkurve der nicht mehr künstlich beatmeten Patienten für die mITT-Population.

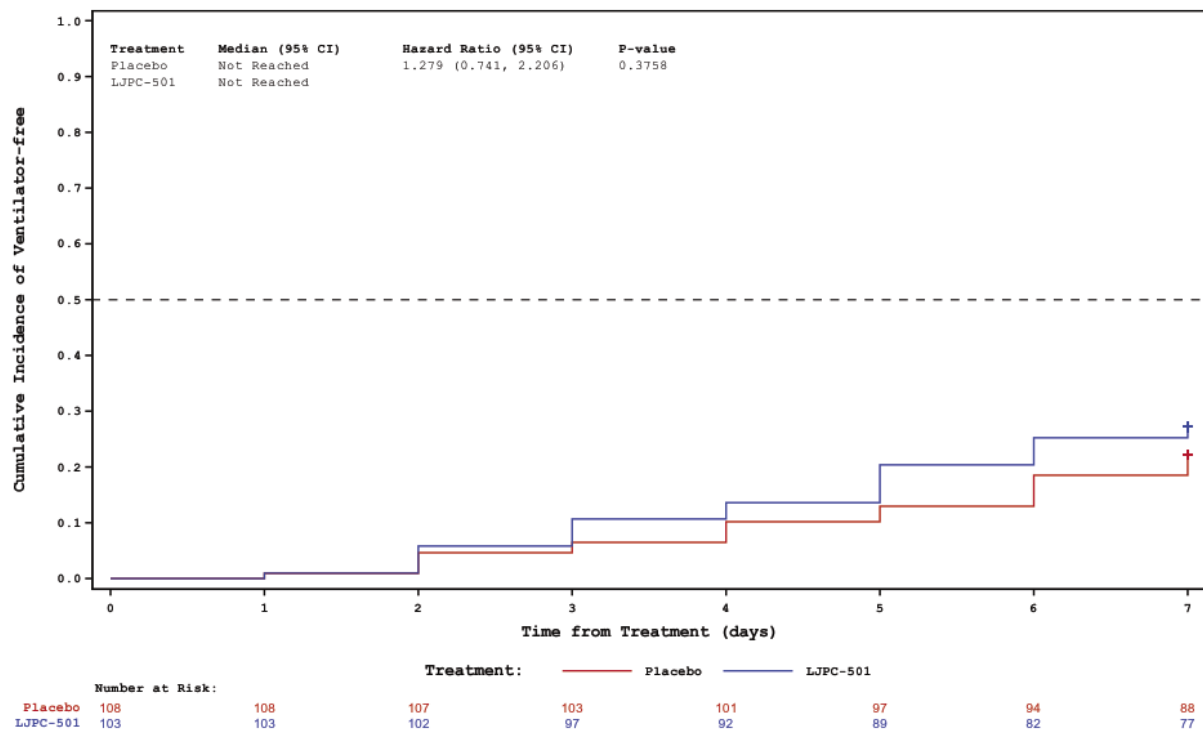


Abbildung 4-16: Kumulative Inzidenz der nicht mehr künstlich beatmeten Patienten (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.11.11.1

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Morbidität – Dauer der künstlichen Beatmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

Behandlung	Patienten mit Ereignis ³ n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	Median [95 %-KI] (Tage)	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	HR [95 %-KI] ¹	Log-Rank p-Wert ²
Kumulative Inzidenz						
Placebo	38/147 (25,9)	6 [4, 7]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	1,095 [0,706, 1,699]	p=0,6842
LJPC-501	42/148 (28,4)	6 [5, 7]	Nicht erreicht	Nicht erreicht		
Ursachenspezifisches Hazard (Kaplan-Meier)						
Placebo	38/147 (25,9) Zensiert: 109	6 [4, 7]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	0,980 [0,632, 1,520]	p=0,9277
LJPC-501	42/148 (28,4) Zensiert: 106	6 [5, 7]	Nicht erreicht	Nicht erreicht		
¹ Hazard Ratio (inklusive 95%-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell. ² Keine Adjustierung ³ Nicht mehr beatmete Patienten Für die ITT-Population liegen für diesen Endpunkt keine Berechnungen vor. HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.8.2.1 [18]						

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wird in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht, sodass die Ergebnisse nicht aussagekräftig sind.

Abbildung 4-17 zeigt die korrespondierende kumulative Inzidenzkurve der nicht mehr künstlich beatmeten Patienten für die mITT-Population.

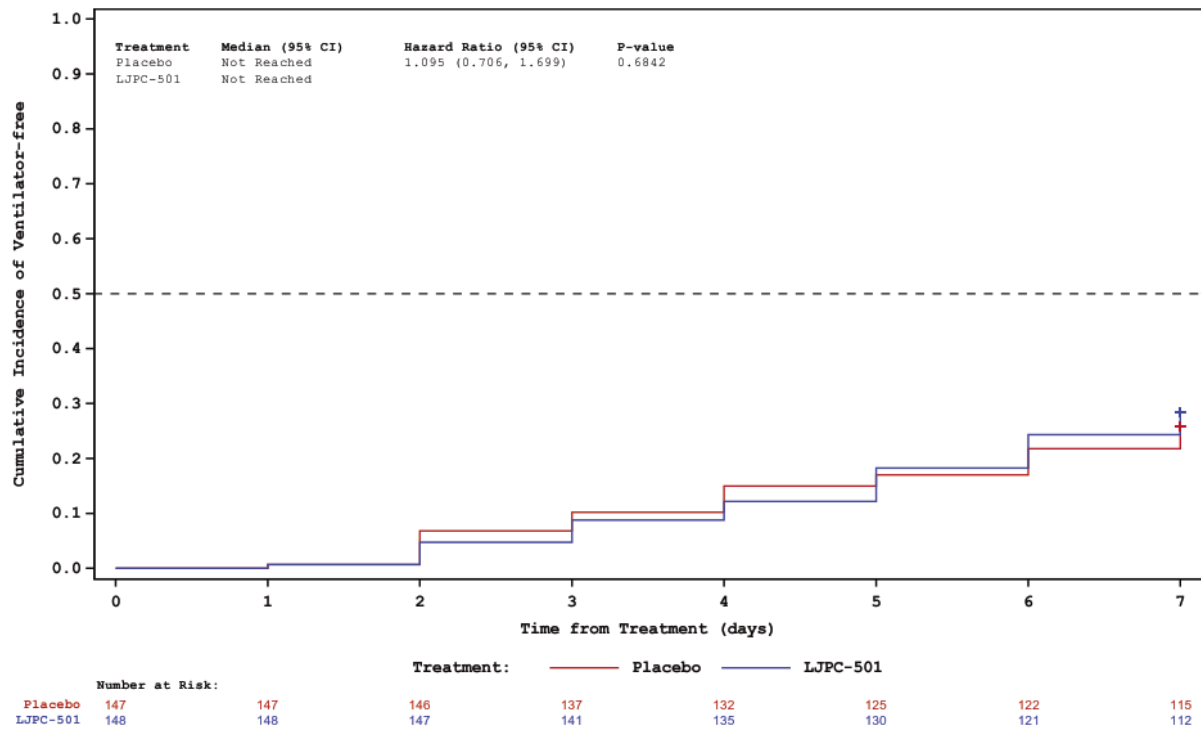


Abbildung 4-17: Kumulative Inzidenz der nicht mehr künstlich beatmeten Patienten (Gesamt-population der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.11.11 [18]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnten keine weiteren RCTs identifiziert werden, die die in Tabelle 4-5 definierten Kriterien erfüllen. Daher war eine Meta-Analyse nicht möglich.

Es wird nicht angenommen, dass sich die Art oder Dauer der künstlichen Beatmung zwischen den hochentwickelten Ländern, in denen die ATHOS-3-Studie stattgefunden hat, grundsätzlich unterscheidet. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 bewertet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.5 Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation

Studie	Operationalisierung
ATHOS-3	<p>Es handelt sich um einen explorativen Endpunkt der Studie.</p> <p>Der Endpunkt ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Beginn der Behandlung und der Entlassung aus der ITS, ausgedrückt in Tagen.</p> <p>Gemäß SAP sollte der Endpunkt mittels Kaplan-Meier und der Behandlungseffekt anhand eines Log-Rank-Test untersucht werden. Für den Fall, dass die Entlassung aus der ITS mit dem Tag des Todes zusammenfiel, sollten die Patienten zu diesem Zeitpunkt zensiert werden. Etwa die Hälfte der Teilnehmer der ATHOS-3-Studie ist verstorben. Gemäß SAP würden die Verstorbenen als Patienten in die Analyse eingehen, die aus der ITS entlassen worden sind. Da die gemäß SAP festgelegte Art der Zensierung den tatsächlichen Anteil der aus der ITS entlassenen Patienten überschätzt und um die konkurrierenden Risiken besser abzubilden, wurde post-hoc eine zusätzliche Methode eingesetzt. Die kumulative Inzidenzfunktion entspricht dem erwarteten Anteil an Patienten, die im Studienverlauf ein bestimmtes konkurrierendes Ereignis erleiden. Berechnet wurde der Anteil derjenigen Patienten, bei denen das Ereignis (Entlassung aus der ITS) bei gleichzeitigem Risiko zu versterben eintrat (kumulative Inzidenz). Es wurde die Inzidenzrate bis zum 28igsten Tag bezogen auf den Behandlungsbeginn berechnet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse (kumulative Inzidenz und aus Transparenzgründen die ursprünglich geplante Auswertung) für die Gesamtpopulation und die relevante Teilpopulation und den direkten Vergleich zwischen LJPC-501 mit der zVT berichtet.</p>
ITS: Intensivstation, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATHOS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATHOS-3 (Teilpopulation)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die maßgebliche Teilpopulation als niedrig eingestuft.

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle mit den Prüfpräparaten Behandelten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Der Endpunkt wurde nicht standardisiert nach zuvor festgelegten Kriterien erhoben, sondern es lag im Ermessen der behandelnden Ärzte oder auch der institutseigenen Protokolle, zu welchem Zeitpunkt oder unter welchen Voraussetzungen der Patient aus der Intensivstation entlassen wurde. Da dies beide Gruppen gleichermaßen betrifft, wird nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Dauer der Intensivbehandlung für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Morbidität – Dauer der Intensivbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	Median [95 %-KI] (Tage)	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	HR [95 %-KI] ¹	Log-Rank p-Wert ²
Kumulative Inzidenz						
Placebo	42/115 (36,5)	10 [6, 12]	17 [14, 20]	28 [20, nicht erreicht]	1,192 [0,786, 1,807]	p=0,4077
LJPC-501	47/114 (41,2)	8 [7, 10]	15 [12, 22]	Nicht erreicht [23, nicht erreicht]		
Ursachenspezifisches Hazard (Kaplan-Meier)						
Placebo	42/115 (36,5) Zensiert: 73	10 [6, 12]	17 [14, 20]	28 [20, nicht erreicht]	0,990 [0,652, 1,503]	p=0,9621
LJPC-501	47/114 (41,2) Zensiert: 67	8 [7, 10]	15 [12, 22]	Nicht erreicht [23, nicht erreicht]		
¹ Hazard Ratio (inklusive 95%-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell. ² Keine Adjustierung Für die ITT-Population liegen für diesen Endpunkt keine Berechnungen vor. HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.8.3.1 [20]						

Bei Betrachtung der kumulativen Inzidenz bei den Patienten der mITT-Population ergibt sich für den Endpunkt Dauer der Intensivbehandlung ein HR [95% KI] von 1,192 [0,786, 1,807]. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht dabei nicht das Signifikanzniveau.

Abbildung 4-19 zeigt die korrespondierende kumulative Inzidenzkurve der aus der Intensivstation entlassenen Patienten für die mITT-Population.

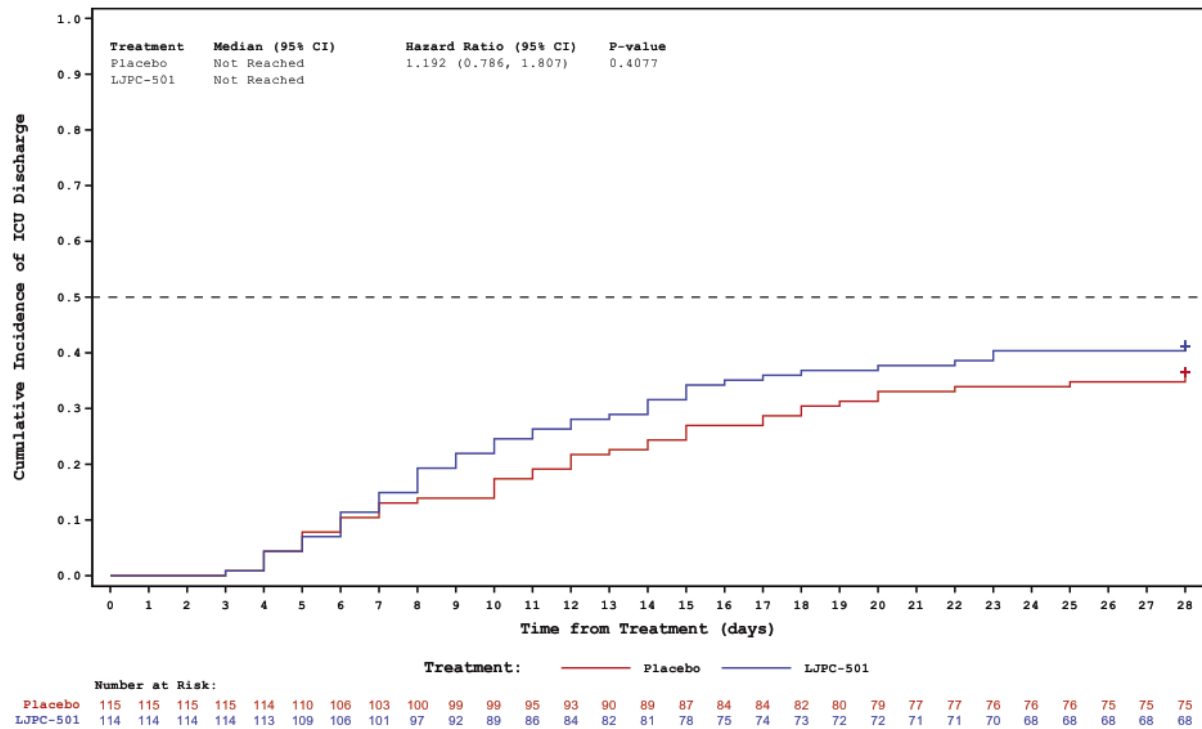


Abbildung 4-19: Kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die aus der Intensivstation entlassen wurden (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.11.9.1

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Morbidität – Dauer der Intensivbehandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	Median [95 %-KI] (Tage)	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	HR [95 %-KI] ¹	Log-Rank p-Wert ²
Kumulative Inzidenz						
Placebo	62/158 (39,2)	9 [7, 11]	17 [14, 20]	Nicht erreicht [25, nicht erreicht]	1,144 [0,815, 1,607]	p=0,4361
LJPC-501	72/163 (44,2)	9 [7, 10]	16 [14, 22]	Nicht erreicht [23, nicht erreicht]		
Ursachenspezifisches Hazard (Kaplan-Meier)						
Placebo	62/158 (39,2) Zensiert: 96	9 [7, 11]	17 [14, 20]	Nicht erreicht [25, nicht erreicht]	0,991 [0,705, 1,392]	p=0,9569
LJPC-501	72/163 (44,2) Zensiert: 91	9 [7, 10]	16 [14, 22]	Nicht erreicht [23, nicht erreicht]		
¹ Hazard Ratio (inklusive 95%-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell. ² Keine Adjustierung Für diesen Endpunkt liegen keine Auswertungen für die ITT-Population vor. HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Table 14.2.8.3.1 [18]						

Die mediane Zeit [95 % KI] bis zur Entlassung aus der Intensivstation ist mit 17 Tagen [14, 20] bei den Patienten der Placebogruppe und 16 Tagen [14, 22] bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe vergleichbar lang. Bei Betrachtung des HR [95 % KI] zur kumulativen Inzidenz ergibt sich für den Endpunkt Dauer der Intensivbehandlung kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (1,144 [0,815, 1,607]; p=0.4361).

Abbildung 4-20 zeigt die korrespondierende kumulative Inzidenzkurve der aus der Intensivstation entlassenen Patienten für die mITT-Population.

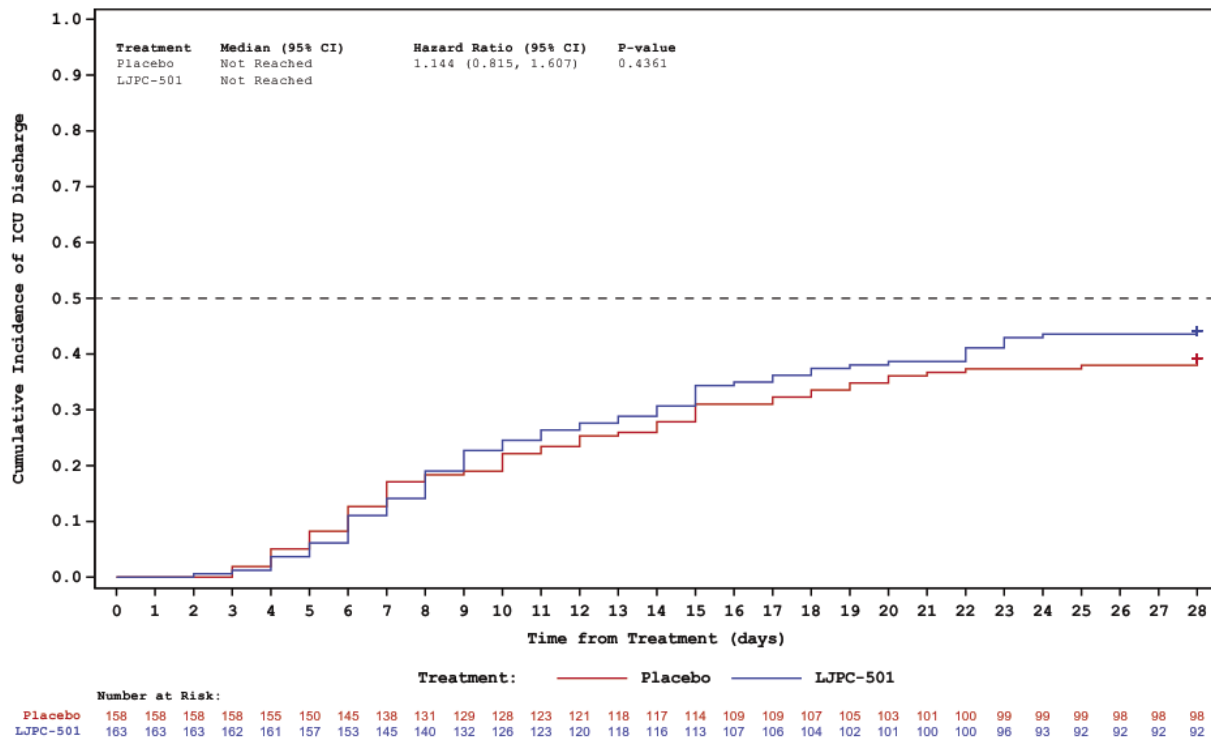


Abbildung 4-20: Kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die aus der Intensivstation entlassen wurden (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.11.9 [18]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-21: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnten keine weiteren RCTs identifiziert werden, die die in Tabelle 4-5 definierten Kriterien erfüllen. Daher war eine Meta-Analyse nicht möglich.

Es wird davon ausgegangen, dass die kritisch kranken Patienten in den hochentwickelten Ländern, in denen die ATHOS-3-Studie stattgefunden hat, optimal und so lange wie erforderlich intensivmedizinisch betreut werden. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Über-

tragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 bewertet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.6 Dauer des Krankenhausaufenthalts – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthalts

Studie	Operationalisierung
ATHOS-3	<p>Der Endpunkt wurde post-hoc erhoben, um die anderen krankenhausspezifischen Auswertungen zu komplementieren.</p> <p>Der Endpunkt ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Beginn der Behandlung und der Krankenhausentlassung, ausgedrückt in Tagen.</p> <p>Gemäß SAP sollte der Endpunkt mittels Kaplan-Meier und der Behandlungseffekt anhand eines Log-Rank-Test untersucht werden. Für den Fall, dass die Krankenhausentlassung mit dem Tag des Todes zusammenfiel, sollten die Patienten zu diesem Zeitpunkt zensiert werden. Etwa die Hälfte der Teilnehmer der ATHOS-3-Studie ist verstorben und gemäß SAP würden diese als Patienten in die Analyse eingehen, die aus dem Krankenhaus entlassen worden sind. Da die gemäß SAP festgelegte Art der Zensierung den tatsächlichen Anteil der aus dem Krankenhaus Entlassenen überschätzt und um die konkurrierenden Risiken besser abzubilden, wurde post-hoc eine zusätzliche Methode eingesetzt. Die kumulative Inzidenzfunktion entspricht dem erwarteten Anteil an Patienten, die im Studienverlauf ein bestimmtes konkurrierendes Ereignis erleiden. Berechnet wurde der Anteil derjenigen Patienten, bei denen das Ereignis (Krankenhausentlassung) bei gleichzeitigem Risiko zu versterben eintrat (kumulative Inzidenz). Es wurde die Inzidenzrate bis zum 28igsten Tag bezogen auf den Behandlungsbeginn berechnet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse (kumulative Inzidenz und aus Transparenzgründen die ursprünglich geplante Analyse) für die Gesamtpopulation und den direkten Vergleich zwischen LJPC-501 mit der zVT berichtet.</p>
SAP: Statistischer Analyseplan, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthalts in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATHOS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATHOS-3 (Teilpopulation)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es gelten dieselben Einschätzungen wie oben für die Dauer der Intensivbehandlung angegeben (Abschnitt 4.3.1.3.5). Der Endpunkt wurde post-hoc ausgewertet, um die übrigen krankenhausspezifischen Analysen zu ergänzen. Es handelt sich um einen bei Intensivpatienten üblichen Endpunkt, der z. B. seitens der EMA bei Sepsispatienten als sekundärer Endpunkt empfohlen wird [15]. Dies ist nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu bewerten. Für eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotentials siehe Anhang 4-F.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt insgesamt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthalts für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Morbidität – Dauer des Krankenhausaufenthalts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)

Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	Median [95 %-KI] (Tage)	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	HR [95 %-KI] ¹	Log-Rank p-Wert ²
Kumulative Inzidenz						
Placebo	26/115 (22,6)	18 [14, 23]	28 [23, nicht erreicht]	Nicht erreicht	1,337 [0,800, 2,236]	p=0,2660
LJPC-501	33/114 [84]	18 [15, 21]	28 [22, nicht erreicht]	Nicht erreicht		
Ursachenspezifisches Hazard (Kaplan-Meier)						
Placebo	26/115 (22,6) Zensiert: 89	18 [14, 23]	28 [23, nicht erreicht]	Nicht erreicht	0,992 [0,593, 1,659]	p=0,9744
LJPC-501	33/114 [84] Zensiert: 81	18 [15, 21]	28 [22, nicht erreicht]	Nicht erreicht		
¹ Hazard Ratio (inklusive 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell. ² Keine Adjustierung Für diesen Endpunkt liegen keine Auswertungen für die ITT-Population vor. HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.8.4.1 [20]						

Die mediane Zeit bis zur Krankenhausentlassung beträgt in beiden Behandlungsgruppen 28 Tage. Bei Betrachtung des HR [95 % KI] für die kumulative Inzidenz zeigt sich für den Endpunkt Zeit bis zur Krankenhausentlassung kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (1,337 [0,800, 2,236]; p=0,2660).

Die Ergebnisse der gemäß SAP festgelegten Auswertungen nach Kaplan-Meier und der kumulativen Inzidenz (post-hoc) unterscheiden sich deutlich. Nach Kaplan-Meier wurden bis zum Stichtag 28 Tage 53 % [95 % KI 39-68] bzw. 50 % [95 % KI 39-63] der Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe aus der Intensivstation entlassen, während es bei der Berechnung der kumulativen Inzidenz nur 23 % [95 % KI 16-31] bzw. 29 % [95 % KI 22-38] waren (Zusatzanalysen Tabelle 14.2.8.4.1). Dies stützt die Annahme, dass die Kaplan-Meier-Analyse gemäß SAP die Zahl der Ereignisse überschätzt.

Abbildung 4-22 zeigt die korrespondierende kumulative Inzidenzkurve der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten für die mITT-Population.

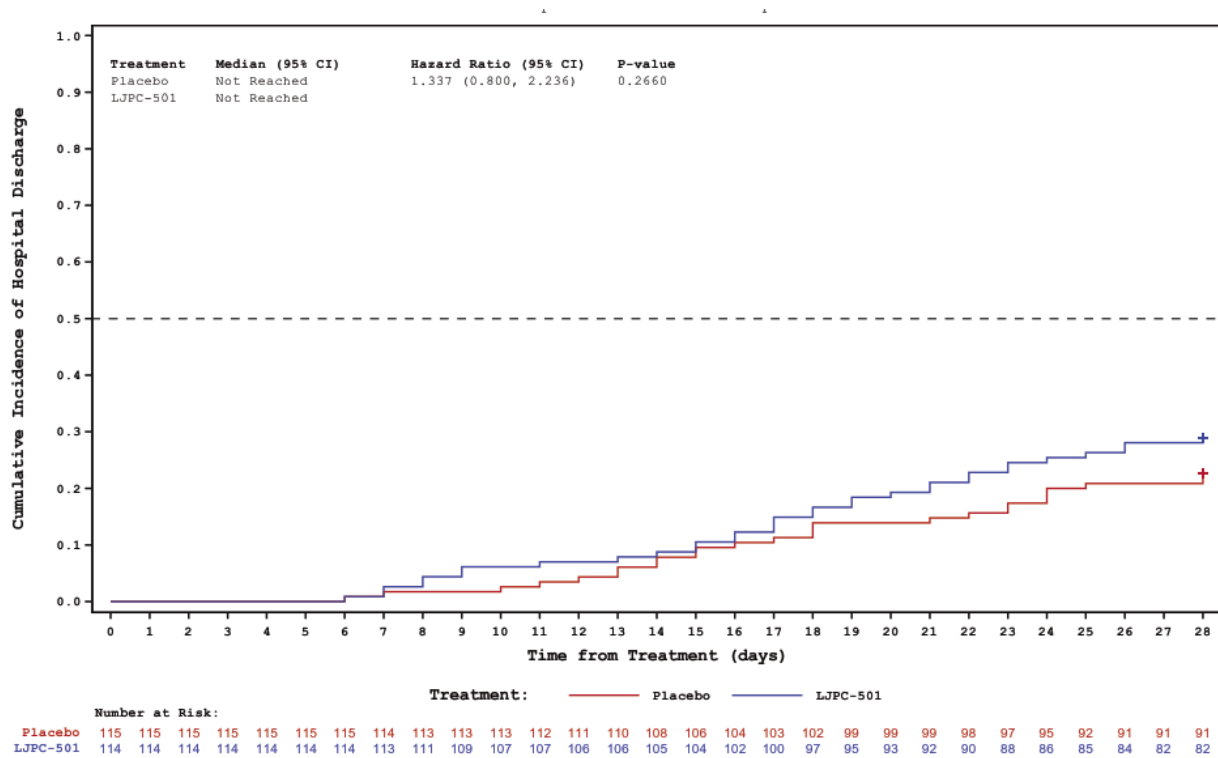


Abbildung 4-22: Kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.11.10.1

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Morbidität – Dauer des Krankenhausaufenthalts aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, mITT-Population)

Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	Median [95 %-KI] (Tage)	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	HR [95 %-KI] ¹	Log-Rank p-Wert ²
Kumulative Inzidenz						
Placebo	42/158 (26,6)	18 [14, 22]	28 [23, nicht erreicht]	Nicht erreicht	1,065 [0,701, 1,619]	p=0,7661
LJPC-501	46/163 (28,2)	19 [16, 22]	Nicht erreicht [24, nicht erreicht]	Nicht erreicht		
Ursachenspezifisches Hazard (Kaplan-Meier)						
Placebo	42/158 (26,6) Zensiert: 116	18 [14, 22]	28 [23, nicht erreicht]	Nicht erreicht	0,862 [0,67, 1,310]	p=0,4858
LJPC-501	46/163 (28,2) Zensiert: 117	19 [16, 22]	Nicht erreicht [24, nicht erreicht]	Nicht erreicht		
¹ Hazard Ratio (inklusive 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell. ² Keine Adjustierung Für diesen Endpunkt liegen keine Auswertungen für die ITT-Population vor. HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.8.4.1 [18]						

Die mediane Zeit [95% KI] bis zur Krankenhauserlassung ist mit 18 Tagen [14, 22] bei den Patienten der Placebogruppe und 19 Tagen [16, 22] bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe vergleichbar lang. Bei Betrachtung der kumulativen Inzidenz bezogen auf das HR [95% KI] zeigt sich für den Endpunkt Zeit bis zur Krankenhauserlassung kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (1,065 [0,701, 1,619]; p=0,7661).

Auch bei der Gesamtpopulation zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Analysemethoden. Nach Kaplan-Meier sind bis zum Stichtag 28 Tage 49% [95% KI 42- 57] und bei Betrachtung der kumulativen Inzidenz 27% [95% KI 23-33] der Patienten aus dem Krankenhaus entlassen worden.

Abbildung 4-23 zeigt die korrespondierende kumulative Inzidenzkurve der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten für die mITT-Population.

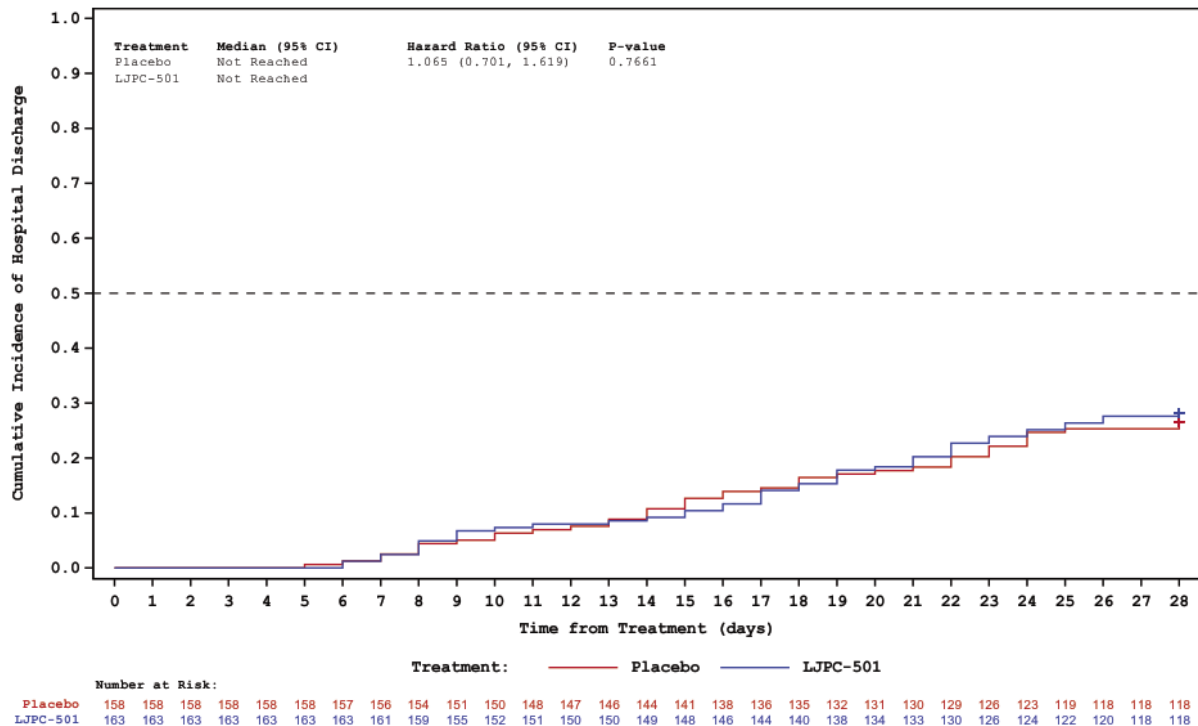


Abbildung 4-23: Kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.11.10 [18]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-24: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnten keine weiteren RCTs identifiziert werden, die die in Tabelle 4-5 definierten Kriterien erfüllen. Daher war eine Meta-Analyse nicht möglich.

Es wird davon ausgegangen, dass die kritisch kranken Patienten in den hochentwickelten Ländern, in denen die ATHOS-3-Studie stattgefunden hat, optimal medizinisch betreut werden. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts auf den deutschen

Versorgungskontext ausgegangen. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 bewertet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.7 Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung von Endpunkt Dauer der Intensivbehandlung bei Patienten mit akutem Nierenversagen

Studie	Operationalisierung
ATHOS-3-Studie	<p>Der Endpunkt wurde post-hoc erhoben. Auf Anraten der FDA wurde die Subgruppe bestehend aus Patienten mit akutem Nierenversagen untersucht.</p> <p>Bei der Analyse wurden diejenigen Patienten berücksichtigt, die zu Behandlungsbeginn (Stunde 0) ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, welches eine Nierenersatztherapie erforderlich machte. Patienten mit Nierenversagen im Endstadium, die bereits zuvor auf eine Nierenersatztherapie angewiesen waren, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ebenfalls wurden Patienten nicht berücksichtigt, wenn die Nierenersatztherapie nach Behandlungsbeginn eingeleitet wurde. Die Patienten wurden bis zum Studientag 7 oder der letzten Studienvisite beobachtet.</p> <p>Der Endpunkt wurde wie oben für die Dauer der künstlichen Beatmung beschrieben statistisch ausgewertet und das ursachenspezifische Hazard sowie die kumulative Inzidenzrate berechnet, um dem konkurrierenden Ereignis Tod Rechnung zu tragen (Tabelle 4-50).</p> <p>Dargestellt werden die Ergebnisse für die Gesamt- und relevante Teilpopulation.</p>
FDA: Food and Drug Administration	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATHOS-3 (Gesamtpopulation)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ATHOS-3 (Teilpopulation)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die für die maßgebliche Teilpopulation als niedrig eingestuft.

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle randomisierten und mit den Prüfpräparaten wie geplant behandelten Patienten berücksichtigt. Es handelt sich bei der Analyse um eine Subpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation, die diejenigen Patienten umfasst, die sich zu Behandlungsbeginn (Stunde 0) einer Nierenersatztherapie infolge von akutem Nierenversagen unterzogen hatten. Das ITT-Prinzip wird nicht adäquat umgesetzt.

Der Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie wurde post-hoc erhoben. Die Untersuchung der Subgruppe bestehend aus denjenigen Patienten, die ein akutes Nierenversagen erlitten haben, erfolgte auf Anraten der Arzneimittelbehörden und ist dadurch grundsätzlich gerechtfertigt. Es wurden umfangreiche, weitere Analysen bei diesem Subkollektiv durchgeführt [12], die unter Umständen nicht vollständig durch die FDA-Vorgaben abgedeckt sind. Gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 angegebenen Dossier-Vorgaben können weitere mögliche Effektmodifikatoren begründet einbezogen werden, sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für eine Effektmodifikatoren ergeben. Da sich bei dem Subkollektiv aus Patienten mit akutem, dialysepflichtigem Nierenversagen Hinweise für eine deutliche Effektmodifikation ergeben haben, war es gerechtfertigt, diesen Effekt bei dieser Hochrisikogruppe mit besonders schlechter Prognose näher zu untersuchen. In Anbetracht der nach wie vor untragbar hohen Sterblichkeit war es notwendig, zu untersuchen, ob LJPC-501 die Prognose dieser Patienten verbessern kann. Es liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Es ist nicht eindeutig ableitbar, ob alle davon betroffenen Patienten bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung dialysepflichtig waren. Bei dem Subkollektiv aus Patienten, die zu Behandlungsbeginn akut dialysepflichtig waren, ist die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen nicht gewährleistet. Entsprechend sind bei der Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie einige der Baseline-Merkmale nicht homogen verteilt (Tabelle 4-65). Es liegen keine Daten vor, ob sich die Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppe der Patienten mit akutem Nierenversagen hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden. Die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ist somit nicht gewährleistet. Dies kann die Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt verzerren.

Der Beobachtungszeitraum über 7 Tage ist zu kurz, um alle Ereignisse bei den schwerkranken Patienten zu erfassen. Der Behandlungseffekt wird dadurch vermutlich nicht adäquat abgebildet. Zudem erfasst der Endpunkt nicht, ob weitere Patienten nach der Randomisierung dialysepflichtig wurden und dies könnte die Ergebnisse unter Umständen in ihrer Grundaussage ändern.

Da es sich um eine Post-hoc-Analyse handelt, wurde der Endpunkt nicht standardisiert erhoben. Da dies beide Gruppen gleichermaßen betrifft, wird nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen.

Dem Problem konkurrierender Risiken und eines informativen Dropouts wurde durch Einsatz der kumulativen Inzidenzrate Rechnung getragen (verstorbene Patienten können nicht dialysiert werden und bei früh Verstorbenen ist der Dialysezeitraum kürzer).

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt auf Grund der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips insgesamt als hoch eingestuft und die Ergebnissicherheit ist gering.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Für die Patienten der relevanten Teilpopulation liegen keine Auswertungen zu den Baseline-Charakteristika vor. Da einige der Baseline-Merkmale bei der Gesamtpopulation nicht homogen verteilt waren (Tabelle 4-65), ist eine Strukturgleichheit der beiden Behandlungsarme womöglich ebenfalls nicht gegeben.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem, dialysepflichtigem Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation, mITT)

Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	Median [95 %-KI] (Tage)	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	HR [95 %-KI] ¹	Log-Rank p-Wert ²
Kumulative Inzidenz						
Placebo	6/52 (11,5)	Nicht erreicht [5, nicht erreicht]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	3,868 [1,450, 10,31]	0,0145
LJPC-501	12/32 (37,5)	4 [3, 7]	7 [5, nicht erreicht]	Nicht erreicht		
Ursachenspezifisches Hazard (Kaplan-Meier)						
Placebo	6/52 (11,5)	Nicht erreicht [5, nicht erreicht]	Nicht erreicht	Nicht erreicht	3,184 [1,194, 8,491]	0,0036
LJPC-501	12/32 (37,5)	4 [3, 7]	7 [5, nicht erreicht]	Nicht erreicht		
¹ Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell. ² Keine Adjustierung Für diesen Endpunkt liegen keine Auswertungen für die ITT-Population vor. HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Tabelle 3.5.5.1						

Bis zum Studientag 7 konnte bei mehr Patienten mit akutem Nierenversagen der LJPC-501- als der Placebogruppe die Nierenersatztherapie abgesetzt werden (HR 3,868 [95 % KI 1,450, 10,31]; p=0,0036). Die kumulative 7-Tage-Inzidenz beträgt für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie bei den Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe 12% [95 % KI 5 %, 24 %] vs. 38 % [95 % KI 23 %, 56 %]. Unter Berücksichtigung der methodischen Einschränkungen deuten die Ergebnisse darauf hin, dass sich die Nierenfunktion bei dialysepflichtigen Patienten unter LJPC-501 schneller erholt als dies unter der Standardtherapie der Fall ist.

Abbildung 4-25 zeigt die kumulative Inzidenzkurve für den Anteil derjenigen Patienten mit anfänglichem, dialysepflichtigem Nierenversagen, bei denen im Studienverlauf die Nierenersatztherapie abgesetzt werden konnte.

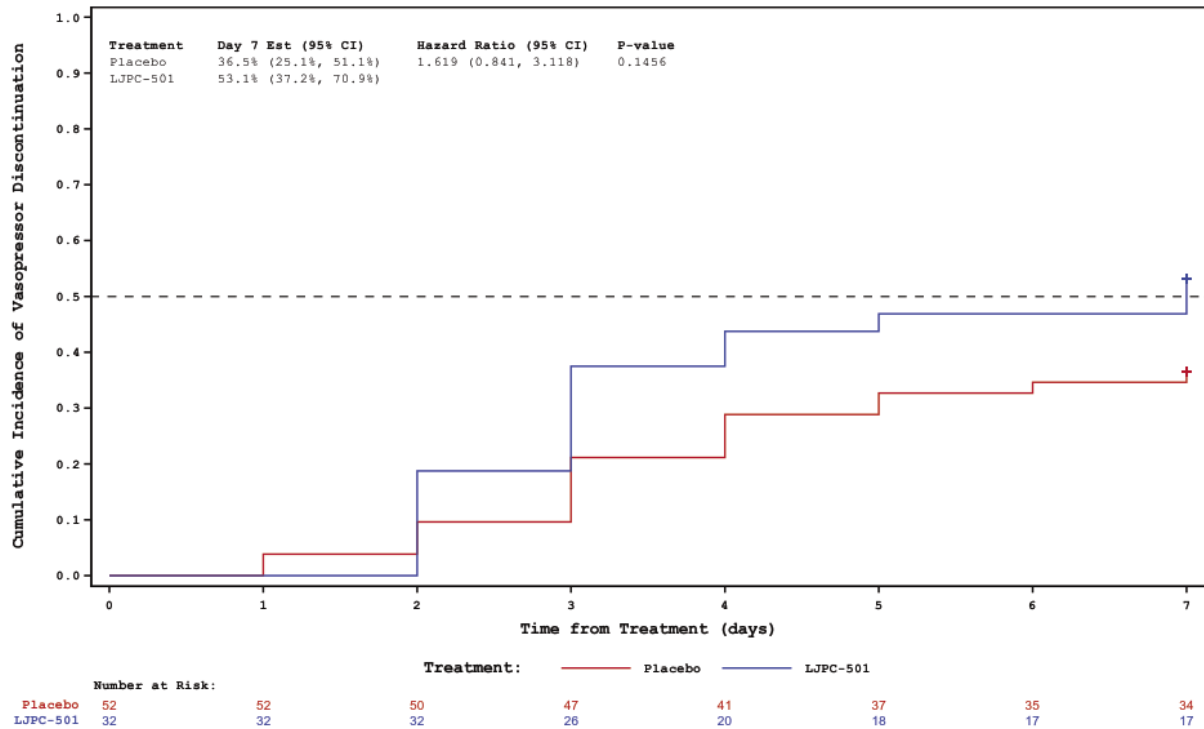


Abbildung 4-25: Kumulative Inzidenz für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akut aufgetretenem, dialysepflichtigem Nierenversagen (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Abbildung 3.3.1

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-65: Demographische und Krankheitscharakteristika zum Zeitpunkt Baseline bei Patienten mit akutem, dialysepflichtigem Nierenversagen (Gesamtpopulation, mITT)

Merkmal (Baseline)	Placebo (n=60)		LJPC-501 (n=45)		p-Wert ¹
	n		n		
Alter (Jahre) – Mittelwert (SD)	60	59,8 (16.11)	45	60,2 (15.72)	0,9613
Geographische Region – n (%)	60		45		0.0497
USA/Kanada		50 (83.3%)		28 (62.2%)	
Europa		4 (6.7%)		7 (15.6%)	
Australien/Neuseeland		6 (10.0%)		10 (22.2%)	
MAP (mmHg) – 0.0497	60	63,7 (6,49)	45	65,9 (5,15)	0,1706
APACHE II-Score (Punkte) – Mittelwert (SD)	60	31,7 (7,13)	45	30,9 (9.55)	0,6176
Albumin (g/dl) – Mittelwert (SD)	50	2,3 (0,61)	41	2,3 (0,60)	0,6523
Angiotensin I/II-Verhältnis – Mittelwert (SD)	50	9,80 (18,424)	41	4,23 (6,971)	0,0253
MELD-Score (Punkte) – Mittelwert (SD)	60	26,4 (5,56)	45	23,0 (6,88)	0,0095
ARDS nach Röntgenbefund – n (%)	60	27 (45,0%)	44	16 (36,4%)	0,4242
Noradrenalin-Äquivalenzdosis (µg/kg/min) – Mittelwert (SD)	60	0,65 (0,617)	45	0,49 (0,454)	0,0194
¹ Binäre Merkmale: Exakter Test nach Fischer, andere kategoriale Merkmale: Chi-Quadrat-Test, stetige Merkmale: Wilcoxon-Rangsummentest µg: Mikrogramm, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ARDS: Akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome), dl: Deziliter, g: Gramm, IQR: Interquartilbereich, kg: Kilogramm, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure), MELD: Model for End-stage Liver Disease, min: Minute, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, p: Wahrscheinlichkeit (probability) Quelle: Tumlin et al. (2018) [12], MAA Supplement ATHOS-3-Studie: Tabelle 3.1 [32]					

Wie in Tabelle 4-65 dargestellt unterscheiden sich einige Baseline-Charakteristika signifikant zwischen den Behandlungsgruppen, im Speziellen die geographische Region, das Verhältnis von Angiotensin I zu II, der MELD-Score und die Noradrenalin-Äquivalenzdosis.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem, dialysepflichtigem Nierenversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation, mITT)

Behandlung	Patienten mit Ereignis n/N (%)	25 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	Median [95 %-KI] (Tage)	75 %-Quantil [95 %-KI] (Tage)	HR [95 %-KI] ¹	Log-Rank p-Wert ²
Kumulative Inzidenz						
Placebo	9/60 (15)	7 [4, nicht erreicht]	Nicht erreicht [nicht erreicht]	Nicht erreicht [nicht erreicht]	2,902 [1,293, 6,515]	p=0,0068
LJPC-501	17/45 (37,8)	4 [3, 7]	Nicht erreicht [5, nicht erreicht]	Nicht erreicht [nicht erreicht]		
Ursachenspezifisches Hazard (Kaplan-Meier)						
Placebo	9/60 (15) Zensiert: 51	7 [4, nicht erreicht]	Nicht erreicht [nicht erreicht]	Nicht erreicht [nicht erreicht]	2,369 [1,056, 5,318]	p=0,0311
LJPC-501	17/45 (37,8) Zensiert: 28	4 [3, 7]	Nicht erreicht [5, nicht erreicht]	Nicht erreicht [nicht erreicht]		
¹ Hazard Ratio (inklusive 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell. ² Keine Adjustierung Für diesen Endpunkt liegen keine Auswertungen für die ITT-Population vor. HR: Hazard-Ratio, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population Quelle: MAA Supplement ATHOS-3-Studie: Tabelle 3.5.5.1 [32]						

Der Anteil derjenigen Patienten mit dialysepflichtigem, akutem Nierenversagen, die bis zum Studientag 7 nicht mehr auf eine Nierenersatztherapie angewiesen waren, war in der LJPC-501-Gruppe mehr als doppelt so hoch wie in der Standardtherapiegruppe (38 % vs. 15 %). Das HR [95 % KI] zeigt für den Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie bzw. Absetzen derselbigen einen hochsignifikanten Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (HR 2,90 [1,29, 6,52]; p=0,007; reziproker Wert: 0,345 [0,153, 0,775]). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 65 % unter LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie.

Verschiedene Sensitivitätsanalysen, in die u. a. die zum Zeitpunkt Baseline zwischen den Behandlungsarmen ungleich verteilten Merkmale eingingen, zeigen jeweils einen signifikanten Behandlungseffekt zum Vorteil von LJPC-501 und stützen somit die Robustheit der Primäranalyse [12].

Abbildung 4-26 zeigt die kumulative Inzidenzkurve für den Anteil derjenigen Patienten mit akut dialysepflichtigem Nierenversagen, bei denen im Studienverlauf die Nierenersatztherapie abgesetzt werden konnte.

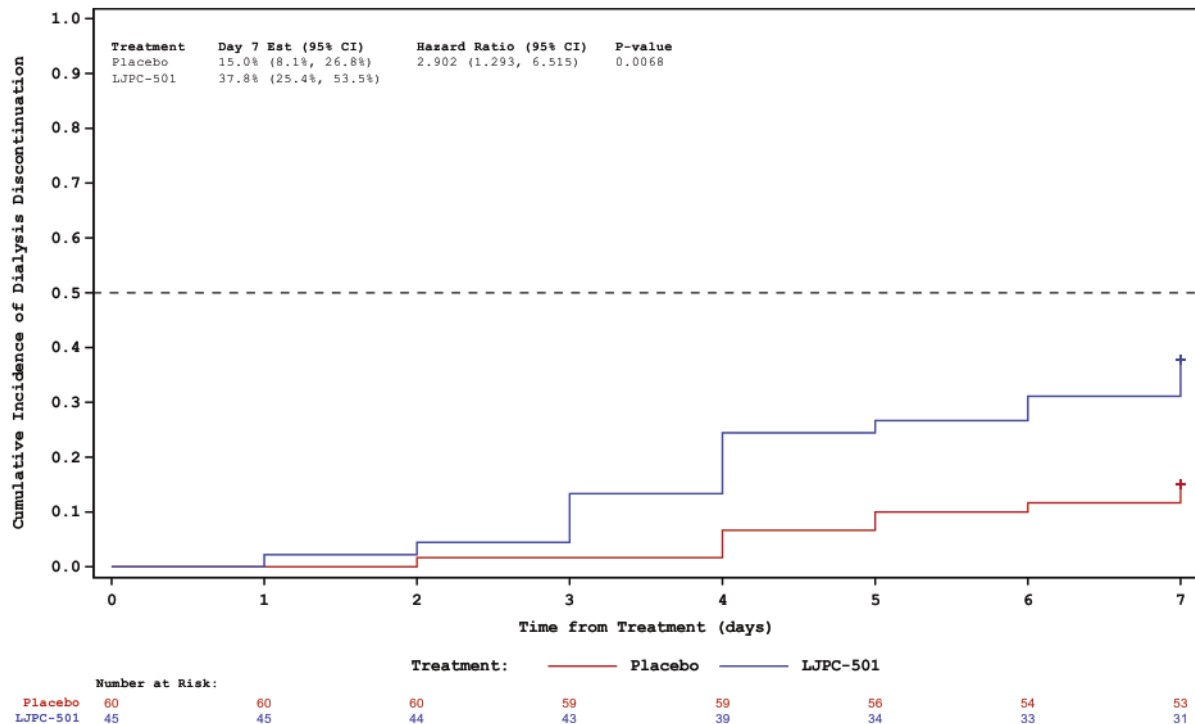


Abbildung 4-26: Kumulative Inzidenz für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akut aufgetretenem, dialysepflichtigem Nierenversagen (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT-Population)

CI: Konfidenzintervall (confidence interval), LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®)

Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Abbildung 14.2.6.11.10 [18]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnten keine weiteren RCTs identifiziert werden, die die in Tabelle 4-5 definierten Kriterien erfüllen. Daher war eine Meta-Analyse nicht möglich.

Es wird davon ausgegangen, dass die kritisch kranken Patienten in den hochentwickelten Ländern, in denen die ATHOS-3-Studie stattgefunden hat, optimal medizinisch betreut werden. Daher wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde auf Studienebene in Abschnitt 4.3.1.2.1 bewertet.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.8 Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase–RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase

Studie	Operationalisierung
ATHOS-3-Studie	<p>Die durchschnittliche Änderung der Vasopressor-Dosis, ausgedrückt als Noradrenalin-Äquivalenzdosis [120], wurde für den Zeitraum 0-3 sowie 3-48 Stunden jeweils bezogen auf den Infusionsbeginn berechnet.</p> <p>Die Vasopressoren Adrenalin, Noradrenalin und Phenylephrin (0,1 µg/kg/min), Dopamin (15 µg/kg/min) und Vasopressin (0,04 U/min) gingen in die Berechnung der NED ein. Dabei entspricht die in Klammern angegebene Dosis protokollgemäß jeweils einer NED von 0,1 µg/kg/min.</p> <p>Zur Untersuchung des Behandlungseffekts wurde ein Zweistichproben-t-Test eingesetzt. Im Rahmen der Analyse der Studiendaten wurde klar, dass bei einem Teil der Patienten die Vasopressor-Behandlung entweder zeitweilig ausgesetzt oder ganz abgesetzt wurde. Daher wurden die Daten für diejenigen Patienten analysiert, die zum einen zu jedem Messzeitpunkt Vasopressoren erhielten und zum anderen noch am Leben waren. Es wurde ein Wert von Null eingegeben, solange die Patienten nicht mit Vasopressoren behandelt wurden.</p> <p>Es werden die Ergebnisse für die Gesamt- und relevante Teilpopulation dargestellt.</p>
µg: Mikrogramm, U: Einheit(en) (units), kg: Kilogramm, min: Minute, NED: Noradrenalin-Äquivalenzdosis (norepinephrine equivalent dose)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATHOS-3 (Gesamtpopulation)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATHOS-3 (Teilpopulation)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Gesamtpopulation als niedrig und für die maßgebliche Teilpopulation ebenfalls als niedrig eingestuft.

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle mit den Prüfpräparaten Behandelten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt.

Gemäß Studienprotokoll war es vorgesehen, zu untersuchen, wie sich die Katecholamindosis im Studienverlauf ändert, beschränkt auf den Zeitraum 3-48 Stunden. Die zusätzliche Untersuchung des Endpunkts während der ersten drei Stunden war bereits im SAP festgelegt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Es ist allgemein üblich, dass alle Vasopressoren bei der Berechnung der Noradrenalin-Äquivalenz berücksichtigt werden [119]. Daher ist es sachgerecht, dass anstelle der Katecholamindosis die Noradrenalin-Äquivalenzdosis ausgewertet wurde.

Die Vorgabe gemäß Studienprotokoll, die Dosis der konventionellen Vasopressoren während der ersten drei Stunden möglichst aber nicht notwendigerweise beizubehalten, kann zum eher zurückhaltenden Umgang mit den konventionellen Vasopressoren während dieser Studienphase geführt haben. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass bei allen Patienten die Dosis der konventionellen Vasopressoren auch während dieser Phase erhöht wurde, bei denen dies medizinisch notwendig war. Eine andere Vorgehensweise wäre aus medizinischer Sicht bei den schwerkranken Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet nicht zurechtfertigen.

Eine Verzerrung durch die Baseline-Imbalancen bei der relevanten Teilpopulation erscheint für den Endpunkt Noradrenalin-Äquivalenzdosis insgesamt unwahrscheinlich.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt als niedrig eingestuft und es ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Morbidität – Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT)

Behandlung (N)	Mittelwert (SD) – NED in µg/kg/min			p-Wert ¹	Mittelwert (SD) – NED in µg/kg/min		p-Wert ¹	Mittelwert (SD) – NED in µg/kg/min	p-Wert ²
	Baseline n/N	0-3 Stunden n/N	Änderung bis 3 Stunden n/N		3-48 Stunden n/N	Änderung Baseline bis 48 Stunden n/N		Änderung 3-48 Stunden n/N	
Placebo	0,50 (0,459) 115/115	0,51 (0,506) 115/115	0,01 (0,085) 115/115	0,0000387	0,48 (0,697) 114/115	-0,01 (0,498) 114/115	0,2745	-0,02 (0,491) 114/115	0,5631
LJPC-501	0,47 (0,326) 114/114	0,44 (0,335) 114/114	-0,03 (0,061) 114/114		0,39 (0,669) 114/114	-0,08 (0,571) 114/114		-0,06 (0,553) 114/114	

¹ ANOVA stratifiziert nach Vasopressor-Dosis zu Baseline
² Zweistichproben-t-Test
µg: Mikrogramm, kg: Kilogramm, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), min: Minute, mITT: Modified intention-to-treat, n: Anzahl Patienten in der Analyse, N: Gesamtzahl Patienten, NED: Noradrenalin-Äquivalenzdosis (norepinephrine-equivalent dose), SD: Standardabweichung (standard deviation)
Quelle: G-BA-Zusatzanalysen Tabelle 14.2.4.2.1 [20]

Bezogen auf die ersten drei Infusionsstunden nimmt die durchschnittliche (SD) Noradrenalin-Äquivalenzdosis in der Kontrollgruppe zu (0,01±0,085 µg/kg/min) und in der LJPC-510-Gruppe ab (-0,03±0,061 µg/kg/min). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,0000387 hoch signifikant zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Gemittelt (SD) über den Zeitraum bis zu 48 Stunden relativ zum Infusionsbeginn kann die Noradrenalin-Äquivalenzdosis bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe stärker reduziert werden als in der Placebogruppe (-0,08±0,571 vs. -0,01±0,498 µg/kg/min). Bei einem p-Wert von 0,2745 ist der Gruppenunterschied für diesen Zeitraum nicht signifikant. Dies trifft auch auf den Zeitraum 3-48 Stunden bezogen auf den Behandlungsbeginn zu, währenddessen die Noradrenalin-Äquivalenzdosis bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe um etwa das Dreifache gegenüber der Vergleichsgruppe gesenkt werden konnte. Änderungen der Dosen der konventionellen Vasopressoren waren während dieser Studienphase uneingeschränkt möglich.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Morbidität – Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase (Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie, mITT)

Behandlung (N)	Mittelwert (SD) – NED in µg/kg/min			p-Wert ¹	Mittelwert (SD) – NED in µg/kg/min		p-Wert ¹	Mittelwert (SD) – NED in µg/kg/min	p-Wert ²
	Baseline n/N	0-3 Stunden n/N	Änderung bis 3 Stunden n/N		3-48 Stunden n/N	Änderung Baseline bis 48 Stunden n/N		Änderung 3-48 Stunden n/N	
Placebo	0,48 (0,445) 158/158	0,49 (0,475) 158/158	0,01 (0,079) 158/158	1,09 x 10 ⁻⁶	0,43 (0,618) 157/158	-0,04 (0,451) 157/158	0,2087	-0,06 (0,440) 157/158	0,5644
LJPC-501	0,45 (0,353) 163/163	0,43 (0,363) 163/163	-0,03 (0,063) 163/163		0,34 (0,591) 162/163	-0,11 (0,512) 162/163		-0,09 (0,498) 162/163	

¹ ANOVA stratifiziert nach Vasopressor-Dosis zu Baseline
² Zweistichproben-t-Test
µg: Mikrogramm, kg: Kilogramm, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), min: Minute, mITT: Modified intention-to-treat, n: Anzahl Patienten in der Analyse, N: Gesamtzahl Patienten, NED: Noradrenalin-Äquivalenzdosis (norepinephrine-equivalent dose), SD: Standardabweichung (standard deviation)
Quelle: CSR Tabelle 14.2.4.2.1 [18]

Während der ersten drei Stunden bezogen auf den Infusionsbeginn hat die durchschnittliche (SD) Noradrenalin-Äquivalenzdosis in der Kontrollgruppe minimal zugenommen (0,01±0,079 µg/kg/min) und in der LJPC-501-Gruppe geringfügig abgenommen (-0,03±0,063 µg/kg/min) und der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist hoch signifikant zum Vorteil von LJPC-501 (p=1,09 x 10⁻⁶). Bei Betrachtung der gesamten Behandlungsdauer bis zur 48igsten Stunde konnte die durchschnittliche (SD) Noradrenalin-Äquivalenzdosis bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe um fast das Dreifache gesenkt werden im Vergleich zur Kontrollgruppe (-0,11±0,512 vs. -0,04±0,451), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht nicht das Signifikanzniveau (p=0,2087). Wird die Noradrenalin-Äquivalenzdosis über den Zeitraum 3-48 Stunden bezogen auf den Behandlungsbeginn gemittelt, zeigt sich kein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde ist eine Meta-Analyse nicht möglich.

Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.9 Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
ATHOS-3	<p>Unerwünschte Ereignisse (UEs) wurden beginnend mit der Infusion der Prüfpräparate bis zur letzten Visite zu Studienende am Tag 7 oder 10 dokumentiert. Alle schwerwiegenden UEs (SUE) waren innerhalb eines Werktages nach deren Bekanntwerden zu berichten (binnen 24 Stunden im Vereinigten Königreich gemäß Protokoll-Addendum datiert zum 05.03.2016). Der Berichtszeitraum für SUEs und UEs von besonderem Interesse endete am 28igsten Tag bezogen auf den Beginn der Behandlung. Den Studienzentren wurden im Verlauf der Studie zwei Protokoll-Memoranda (02.06.2016 und 02.09.2016) zur Verfügung gestellt, in denen die jeweiligen Berichtszeiträume für UEs, SUEs und UEs von besonderem Interesse noch einmal klargestellt wurden.</p> <p>Bereits vor Studieneinschluss oder vor Beginn der Behandlung geplante Krankenhausaufenthalte oder Operationen galten nicht als UEs, es sei denn, der Zeitpunkt der Eingriffe war unplanmäßig.</p> <p>Die Kodierung der UEs erfolgte gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 18.0 nach Systemorganklassen (SOKs) und Bevorzugten Begriffen (Preferred Term, PT).</p> <p>Die Studie wurde nach festgelegten Kriterien durch ein unabhängiges Aufsichtsgremium (DSMB, Data Safety Monitoring Board) überwacht. Das DSMB traf sich im Verlauf der Studie insgesamt viermal und bewertete jeweils die Sicherheitsdaten. In jedem Fall konnte die Studie unverändert fortgeführt werden.</p>

Die Prüfarzte bewerteten die Schwere der UEs nach folgenden Kriterien:

- Mild (Grad 1): Anzeichen oder Symptom, das leicht zu ertragen ist
- Mittelschwer (Grad 2): Symptome, die die täglichen Aktivitäten des Patienten beeinträchtigen
- Schwer (Grad 3): Einschränkung, die übliche Alltagsaktivitäten unmöglich macht
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Unmittelbar lebensbedrohliches Ereignis

Klinische Laborparameter wurden, soweit möglich, anhand der Allgemeinen Toxizitätskriterien (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) bewertet.

Schwerwiegende UEs sind unabhängig von der Dosierung und deren Kausalzusammenhang definiert als UEs, die:

- zum Tode führen,
- lebensbedrohend sind,
- eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität zur Folge haben,
- einen unvorhergesehenen Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts erforderlich machen,
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen, oder
- in anderer Weise medizinisch bedeutsam sind.

Die Prüfarzte waren angehalten, besonders auf UEs in Zusammenhang mit der Prüfmedikation und bekannte Vasopressor-bedingte UEs zu achten, im Besonderen Arrhythmien und Ischämie/ Vasokonstriktion. Als UEs von besonderem Interesse waren insbesondere jedoch nicht ausschließlich die folgenden UEs vordefiniert:

- Myokardinfarkt/Ischämie (nicht nur erhöhte Troponinspiegel)
- Klinisch signifikante Dysrhythmien, Vorhofflimmern eingeschlossen
- Atrioventrikuläre Knoten- Reentry-Tachykardie oder ventrikuläre Tachykardie
- Zerebrale Ischämie
- Hypoperfusion wie z. B. Digital- oder mesenteriale Ischämie oder Schockleber
- Renale Hypoperfusion
- Lokal begrenzte Vasokonstriktion oder Nekrose an oder in der Nähe der Infusionsstelle

Unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit Arrhythmien aufgetreten sind, wurden mittels einer standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ, standardised MedDRA query; enge Suche nach Arrhythmien) und Suche nach Fällen von QTc-Verlängerung identifiziert.

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer Ischämie oder Vasokonstriktion wurden mittels Abfrage der HLGts (Begriffe für die Gruppe hoher Ebene, high level group terms) Arteriosklerose, Stenose, vaskuläre Insuffizienz und Nekrose innerhalb der SOK Gefäß-erkrankungen und des HLGts Beschwerden am Verabreichungsort identifiziert. Da sich während der Entwicklung von LJPC-501 Hinweise auf thromboembolische Ereignisse ergeben haben, wurde dieser Endpunkt post-hoc als UE von besonderem Interesse ausgewertet.

Die Darstellung der UE erfolgt als Übersicht (Gesamtraten) für:

- Jegliche UEs (nur ergänzend)
- Schwere UEs (Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende UEs
- Fatale UEs
- UEs, die zum Therapieabbruch führen

Zusätzlich zu den genannten Gesamtraten werden die UEs getrennt nach SOK und zugehörigen PTs gemäß MedDRA dargestellt. Dabei werden die folgenden Grenzwerte hinsichtlich der Häufigkeit in mindestens einer der Behandlungsgruppen definiert:

- Jegliches UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm
- Jegliches UE bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem

<p>Studienarm (zusätzlich signifikante PTs bei weniger Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere UEs (Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm • Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm • UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert <p>Die Darstellung der UEs von besonderem Interesse erfolgt jeweils für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE (Gesamtrate, SOK und PT) • Schwere UE (Grad 3/4) • Schwerwiegende UE • Fatale UEs • UEs, die zum Therapieabbruch führen <p>Die Gesamtraten der UEs wurden zusätzlich post-hoc nach Ausschluss derjenigen UEs berechnet, die die MedDRA SMQ septisch-toxischer Schock betreffen (nur relevante Teilpopulation). Diese Analysen hatten zum Ziel, einen möglichen Einfluss der Grunderkrankung auf das Sicherheitsprofil von LJPC-501 zu untersuchen.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Abschlussberichts und die relevante Teilpopulation und den direkten Vergleich zwischen LJPC-501 mit der zVT berichtet.</p>
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DSMB: Data Safety Monitoring Board, HLGT: Begriff für die Gruppe hoher Ebene (High level group term), MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities), PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), SMQ: Standardisierte MedDRA Abfrage (standardised MedDRA query), SOK: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verträglichkeit und Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ATHOS-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATHOS-3 Teilpopulation	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die relevante Teilpopulation als niedrig eingestuft.

Die Analyse erfolgt für die gesamte Sicherheitspopulation, die alle mit den Prüfpräparaten Behandelten umfasst (as-treated). Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als sachgerecht eingeschätzt. Der klinische Datensatz zur Sicherheit/Verträglichkeit ist mit der mITT-Population identisch.

Es wurden einige nachträgliche Sicherheitsanalysen durchgeführt z. B. zur kardialen Sicherheit auf Anraten der FDA sowie im Rahmen der Zulassung in Europa [18, 121]. Diese sind dadurch gerechtfertigt. Weitere Analysen z. B. zur Verträglichkeit in Subkollektiven wie Älteren waren wissenschaftlich begründet und dienten der Arzneimittelsicherheit. Es liegen demgemäß keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Die UEs wurden entsprechend MedDRA kodiert und deren Schweregrad nach den im Prüfplan festgelegten Kriterien bewertet (ausgenommen Laborparameter). Diese entsprechen nicht vollständig den Allgemeinen Toxizitätskriterien (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) [122], die fünf statt der vier in der ATHOS-3-Studie erfassten Schweregrade umfasst. Fatale UEs wurden in der ATHOS-3-Studie getrennt dokumentiert. Daraus ergibt sich keine Verzerrung.

Sowohl im Studienprotokoll als auch SAP wurden die Berichtszeiträume für UEs definiert. Nach den Angaben im Text endet der Berichtszeitraum mit der letzten Studienvisite (entsprechend Tag 7-10; Abschnitt 14.3 Studienprotokoll und Abschnitt 8.7.1 SAP). Demgegenüber gibt der tabellarische Zeitplan vor, dass die Patienten oder andere Ansprechpersonen an Tag 28 befragt werden sollen, ob zwischenzeitlich UEs aufgetreten sind (Appendix A SAP und Studienprotokoll). Die Prüfarzte haben sich anscheinend an Letzteres gehalten (CSR Abschnitt 9.8.2). Im Juni und September 2016 (nach Studienbeginn) wurden die Studienzentren schriftlich darüber aufgeklärt, dass alle UEs bis zum Studienende (Tag 7-10) zu berichten sind und alle UEs von besonderem Interesse sowie schwerwiegende UEs Todesfälle eingeschlossen auch für den Zeitraum Studienende bis zum Tag 28. Es ist nicht ableitbar, ob die Prüfarzte nach der schriftlichen Erläuterung mehrheitlich weiterhin alle UEs auch nach dem Studienende (Tag 7-10) berichtet haben oder lediglich die vorgegebenen UE-Kategorien. Bei einer telefonischen Befragung (Tag 28) besteht die Möglichkeit, dass die Patienten sich nicht mehr richtig erinnern können, eventuell zwischenzeitlich aufgetretene Symptome nicht als UEs bewerten oder andere Ansprechpartner davon keine Kenntnis haben. Dies kann unter Umständen dazu geführt haben, dass nicht alle UEs nach Studienende erfasst wurden, was die Ergebnisse nach Studienende verzerren würde. Dies betrifft nicht die bis zum Studienende (Tag 7-10) aufgetretenen UEs, sodass die akut und intermediär toxischen Effekte von LJPC-501 und der Vergleichstherapie vollständig erfasst wurden.

Die mediane Behandlungszeit betrug in beiden Gruppen 48 Stunden und die Nachkontrolle hat bei allen nachweislich noch lebenden Patienten am 28igsten Tag bezogen auf den Infusionsbeginn stattgefunden (CSR Tabelle 14.1.1.1.1, Zusatzanalyse Tabelle 14.1.1.1.2). Auf

Berechnungen des HRs und eine Darstellung von Kaplan-Meier-Kurven wurde in Anbetracht der zwischen den Gruppen vergleichbaren Behandlungsdauer verzichtet.

Hinsichtlich des Endpunkts UEs, die zum Therapieabbruch führen, konkurrieren Therapieabbrüche infolge eines UEs mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen wie z. B. Krankheitsprogression. Dies betrifft grundsätzlich auch andere UE-Kategorien. Daher wurden die Sicherheitsdaten nachträglich unter Ausschluss krankheitsspezifischer, unerwünschter Ereignisse ausgewertet.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit und Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Alle nachfolgenden Angaben beziehen sich auf mit der Behandlung assoziierte UEs (treatment-emergent adverse event).

Als signifikante SOK und PT werden diejenigen SOK und PT identifiziert, bei denen das relative Risiko (RR) signifikant ist (p-Wert <0,05).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Für die Darstellung der Gesamtraten auf der Ebene der SOKs und PTs werden folgende Grenzen definiert:

- Jegliches UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10 %
- Jegliches UE, das bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (zusätzlich signifikante PTs bei weniger Patienten)
- Schwere (Grad 3/4) oder fatale UEs mit einer Häufigkeit von mindestens 5 %
- Schwerwiegende UEs mit einer Häufigkeit von mindestens 5 %
- UEs, die zum Therapieabbruch der Prüfpräparate führen, ohne Schwellenwert

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

Gesamtrate UEs	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Jegliches UE	110/115 (95,7)	101/114 (88,6)	0,926 [0,86, 1,00] p=0,053
Schwere UEs (Grad 3/4)	85/115 (73,9)	75/114 (65,8)	0,890 [0,75, 1,06] p=0,197
Schwerwiegende UEs	84/115 (73,0)	71/114 (62,3)	0,853 [0,71, 1,02] p=0,091
Fatale UEs	70/115 (60,9)	56/114 (49,1)	0,807 [0,64, 1,02] p=0,085
UEs, die zum Therapieabbruch führen	32/115 (27,8)	18/114 (15,8)	0,567 [0,34, 0,95] p=0,037
Schwere UEs, SUEs und fatale UEs, die zum Therapieabbruch führen ²	32/115 (27,8%)	17/114 (14,9%)	0,536 [0,32, 0,91] p=0,024

¹ Exakter Test nach Fischer
² Ergänzend dargestellt.
 KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: *Versus*
 Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.2.1, Tabelle 14.3.2.2, Tabelle 14.3.2.12 [18], Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.3.3b

Die Mehrzahl der Patienten entwickelte im Studienverlauf mindestens ein UE. Dabei war der Anteil bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe numerisch niedriger als bei den Patienten der Placebogruppe (88,6 % vs. 95,7 %), der Unterschied verfehlt jedoch knapp das Signifikanzniveau (RR 0,926 [95 % KI 0,86, 1,00]; p=0,053).

Bei insgesamt 73,9 % bzw. 65,8 % der Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe ist mindestens ein schweres (Grad 3/4) UE aufgetreten und bei 73,0 % bzw. 62,3 % mindestens ein schwerwiegendes UE. Diese Unterschiede sind im Gruppenvergleich jeweils nicht signifikant.

Fatale UEs sind bei den Patienten der Placebogruppe häufiger aufgetreten als bei Denjenigen der LJPC-501-Gruppe (49,1 % vs. 60,9 %). Bei einem RR von 0,807 [95 % KI 0,64, 1,02] und einem p-Wert von 0,085 erreicht der Unterschied für den Endpunkt jegliches fatale UE nicht das Signifikanzniveau.

Deutlich weniger Patienten der LJPC-501-Gruppe als der Placebogruppe brachen die Behandlung aufgrund eines UEs vorzeitig ab (15,8 % vs. 27,8 %). Dabei ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UEs zugunsten von LJPC-501 signifikant (RR 0,567 [95 % KI 0,34, 0,95]; p=0,037). Auch die Analyse beschränkt auf schwere, schwerwiegende und fatale UEs zeigt für den Endpunkt Therapieabbruch einen signifikanten Vorteil zugunsten von LJPC-501. Ausgenommen ein Ereignis in der LJPC-501-Gruppe waren alle UEs, die zum Therapieabbruch führten, schwer, schwerwiegend oder fatal.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	25/115 (21,7)	33/114 (28,9)	1,332 [0,85, 2,09] p=0,227
Septischer Schock	10/115 (8,7)	14/114 (12,3)	1,412 [0,65, 3,05] p=0,397
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gesamtrate SOK	20/115 (17,4)	23/114 (20,2)	1,160 [0,68, 1,99] p=0,615
Thrombozytopenie	8/115 (7,0)	13/114 (11,4)	1,639 [0,71, 3,80] p=0,262
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamtrate SOK	30/115 (26,1)	35/114 (30,7)	1,177 [0,78, 1,78] p=0,466
Psychiatrische Erkrankungen			

Gesamtrate SOK	8/115 (7,0)	14/114 (12,3)	1,765 [0,77, 4,05] p=0,186
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtrate SOK	15/115 (13,0)	11/114 (9,6)	0,740 [0,36, 1,54] p=0,533
Herzerkrankungen			
Gesamtrate SOK	56/115 (48,7)	37/114 (32,5)	0,667 [0,48, 0,92] p=0,015
Vorhofflimmern	14/115 (12,2)	12 (10,5)	0,865 [0,42, 1,79] p=0,835
Gefäßerkrankungen			
Gesamtrate SOK	25/115 (21,7)	35/114 (30,7)	1,412 [0,91, 2,20] p=0,135
Hypotonie	8/115 (7,0)	13/114 (11,4)	1,639 [0,71, 3,80] p=0,262
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamtrate SOK	26/115 [22,6%]	26/114 (22,8)	1,009 [0,63, 1,63] p=1,000
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamtrate SOK	23/115 (20,0)	25/114 (21,9)	1,096 [0,66, 1,81] p=0,748
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Gesamtrate SOK	9/115 (7,8)	18/114 (15,8)	2,018 [0,95, 4,30] p=0,068
Erkrankungen der Niere und Harnwege			
Gesamtrate SOK	10/115 (8,7)	12/114 (10,5)	1,211 [0,54, 2,69] p=0,661
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamtrate SOK	32/115 (27,8)	32/114 (28,1)	1,009 [0,67, 1,53] p=1,000

Versagen mehrerer Organe	21/115 (18,3)	17/114 (14,9)	0,817 [0,46, 1,47] p=0,595
Untersuchungen			
Gesamtrate SOK	21/115 (18,3)	22/114 (19,3)	1,057 [0,62, 1,81] p=0,867
¹ Exakter Test nach Fischer KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.2.2 [18]			

Die häufigsten UEs sind innerhalb der SOKs Herzerkrankungen, Stoffwechsel und Ernährungsstörungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Gefäßerkrankungen aufgetreten. Bezogen auf die SOK Herzerkrankungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber Placebo (RR 0,667 [95 % KI 0,48, 0,92]; p=0,015). Bei Betrachtung der einzelnen PTs, die mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % aufgetreten sind, ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Trotz Zugabe eines zusätzlichen Vasopressors in Form von Angiotensin II unterscheidet sich die Inzidenz des UEs Hypotonie im Gruppenvergleich nicht signifikant.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zusätzlich signifikante PTs; relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	25/115 (21,7)	33/114 (28,9)	1,332 [0,85, 2,09] p=0,227
Septischer Schock	10/115 (8,7)	14/114 (12,3)	1,412 [0,65, 3,05] 0,397
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gesamtrate SOK	20/115 (17,4)	23/114 (20,2)	1,160 [0,68, 1,99] p=0,615

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Anämie	9/115 (7,8)	10/114 (8,8)	1,121 [0,47, 2,66] p=0,816
Thrombozytopenie	8/115 (7,0)	13/114 (11,4)	1,639 [0,71, 3,80] p=0,262
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamtrate SOK	30/115 (26,1)	35/114 (30,7)	1,177 [0,78, 1,78] p=0,466
Hypokaliämie	7/115 (6,1)	8/114 (7,0)	1,153 [0,43, 3,07] p=0,796
Hypophosphatämie	8/115 (7,0)	4/114 (3,5)	0,504 [0,16, 1,63] p=0,375
Psychiatrische Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	8/115 (7,0)	14/114 (12,3)	1,765 [0,77, 4,05] p=0,186
Delir	1/115 (0,9)	8/114 (7,0)	8,070 [1,03, 63,5] p=0,019
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtrate SOK	15/115 (13,0)	11/114 (9,6)	0,740 [0,36, 1,54] p=0,533
Herzerkrankungen			
Gesamtrate SOK	56/115 (48,7)	37/114 (32,5)	0,667 [0,48, 0,92] p=0,015
Vorhofflimmern	14/115 (12,2)	12/114 (10,5)	0,865 [0,42, 1,79] p=0,835
Bradykardie	10/115 (8,7)	4/115 (3,5)	0,404 [0,13, 1,25] p=0,166
Herzstillstand	9/115 (7,8)	5/114 (4,4)	0,560

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
			[0,19, 1,62] p=0,409
Tachykardie ventrikulär	7/115 (6,1)	5/114 (4,4)	0,721 [0,24, 2,20] 0,768
Gefäßerkrankungen			
Gesamtrate SOK	25/115 (21,7)	35/114 (30,7)	1,412 [0,91, 2,20] p=0,135
Tiefe Venenthrombose ²	0/115 (0)	6/114 (5,3)	n.b. p=0,014
Hypertonie			
Hypotonie	8/115 (7,0)	13/114 (11,4)	1,639 [0,71, 3,80] p=0,262
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamtrate SOK	26/115 [22,6%]	26/114 (22,8)	1,009 [0,63, 1,63] p=1,000
Pleuralerguss	7/155 (6,1)	6/114 (5,3)	0,865 [0,30, 2,49] p=1,000
Versagen Atmung	7/115 (6,1)	7/114 (6,1)	1,009 [0,37, 2,78] p=1,000
Gesamtrate SOK	23/115 (20,0)	25/114 (21,9)	1,096 [0,66, 1,81] p=0,748
Leber und Gallenerkrankungen			
Gesamtrate SOK	7/115 (6,1)	4/114 (3,5)	0,576 [0,17, 1,92] p=0,539
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Gesamtrate SOK	9/115 (7,8)	18/114 (15,8)	2,018 [0,95, 4,30] p=0,068
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gesamtrate SOK	10/115 (8,7)	12/114 (10,5)	1,211

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
			[0,54, 2,69] p=0,661
Akutes Nierenversagen	5/115 (4,3)	6/114 (5,3)	1,211 [0,38, 3,85] p=0,768
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamtrate SOK	32/115 (27,8)	32/114 (28,1)	1,009 [0,67, 1,53] p=1,000
Versagen mehrerer Organe	21/115 (18,3)	17/114 (14,9)	0,817 [0,46, 1,47] p=0,595
Untersuchungen			
Gesamtrate SOK	21/115 (18,3)	22/114 (19,3)	1,057 [0,62, 1,81] p=0,867
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamtrate SOK	6/115 (5,2)	9/114 (7,9)	1,513 [0,56, 4,11] p=0,438
¹ Exakter Test nach Fischer ² Ergänzend dargestellt KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: G-BA Zusatzanalysen 1 [20] Table 14.3.2.2			

Abgesehen von dem bereits oben dargestellten signifikanten Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 hinsichtlich der SOK Herzerkrankungen, zeigen sich für den Endpunkte jegliches UE, das bei mindestens 1 % und mindestens 10 Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die UEs Delir (7,0 % vs. 0,9 %, p=0,019) und tiefe Venenthrombosen (5,3 % vs. 0 %, p=0,014), die bei insgesamt weniger als 10 Patienten aufgetreten sind und daher die zuvor genannten Kriterien nicht erfüllen, wurden bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe häufiger berichtet als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Aufgrund der niedrigen Ereignisrate sind diese Ergebnisse nicht interpretierbar.

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

Gesamtrate UEs	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Jegliches UE	145/158 (91,8)	142/163 (87,1)	0,949 [0,88, 1,02] p=0,206
Schwere UEs (Grad 3/4)	110/158 (69,6)	107/163 (56,6)	0,943 [0,81, 1,10] p=0,476
Schwerwiegende UEs	106/158 (67,1)	99/163 (60,7)	0,905 [0,77, 1,07] p=0,247
Fatale UEs	85/158 (53,8)	76/163 (46,6)	1,15 [0,93, 1,44] p=0,220
UEs, die zum Therapieabbruch führen	34/158 (21,5)	23/163 (14,1%)	0,656 [0,41, 1,06] p=0,108

¹ Exakter Test nach Fischer
 KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: *Versus*
 Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 67, 68, 72, 73, 75 [18]

Die Mehrzahl der Patienten entwickelte mindestens ein UE (91,8 % Placebo, 87,1 % LJPC-501). Dabei handelt es sich bei 69,9 % bzw. 56,6 % der Patienten um schwere UEs (Grad 3/4) und bei 67,1 % bzw. 60,7 % um schwerwiegende UEs. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind für diese Endpunkte nicht signifikant. Bei 53,8 % der Patienten der Placebogruppe und 46,6 % der Patienten der LJPC-501-Gruppe führten die UEs zum Tode. Insgesamt 21,5 % der Patienten der Placebogruppe und 14,1 % der Patienten LJPC-501-Gruppen brachen die Behandlung aufgrund eines UEs ab, der Unterschied erreicht bei der Gesamtpopulation nicht das Signifikanzniveau (RR 0,656 [95 % KI 0,41, 1,06]; p=0,108).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt

nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	30/158 (19,0)	49/163 (30,1)	1,583 [1,06, 2,36] p=0,027
Septischer Schock	10/158 (6,3)	18/163 (11,0)	1,745 [0,83, 3,66] p=0,167
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gesamtrate SOK	25/158 (15,8)	28/163 (17,2)	1,086 [0,66, 1,78] p=0,766
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamtrate SOK	43/158 (27,2)	53/163 (32,5)	1,195 [0,85, 1,67] p=0,330
Psychiatrische Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	11/158 (7,0)	21/163 (12,9)	1,851 [0,92, 3,71] p=0,094
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtrate SOK	19/158 (12,0)	14/163 (8,6)	0,714 [0,37, 1,37] p=0,360
Herzerkrankungen			
Gesamtrate SOK	66/158 (41,8)	57/163 (35,0)	0,837 [0,63, 1,11] p=0,251
Vorhofflimmern	21/158 (13,3)	22/163 (13,5)	1,015 [0,58, 1,77] p=1,000
Gefäßerkrankungen			
Gesamtrate SOK	31/158 (19,6)	43/163 (26,4)	1,345 [0,90, 2,02] p=0,185

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Hypotonie	10/158 (6,3)	17/163 (10,4)	1,648 [0,78, 3,49] p=0,229
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamtrate SOK	41/158 (25,9)	39/163 (23,9)	0,922 [0,63, 1,35] p=0,700
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamtrate SOK	32/158 (20,3)	38/163 (23,3)	1,151 [0,76, 1,75] p=0,589
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Gesamtrate SOK	11/158 (7,0)	22/163 (13,5)	1,939 [0,97, 3,86] p=0,066
Erkrankungen der Niere und Harnwege			
Gesamtrate SOK	18/158 (11,4)	16/163 (9,8)	0,862 [0,46, 1,63] p=0,718
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamtrate SOK	39/158 (24,7)	45/163 (27,6)	1,118 [0,77, 1,62] p=0,612
Versagen mehrerer Organe	24/158 (15,2)	25/163 (15,3)	1,010 [0,60, 1,69] p=1,000
Untersuchungen			
Gesamtrate SOK	30/158 (19,0)	30/163 (18,4)	0,969 [0,61, 1,53] p=1,000
¹ Exakter Test nach Fischer KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.2.2 [18]			

Die meisten der UEs sind innerhalb der SOK Herzerkrankungen (41,8 % Placebo, 35,0 % LJPC-501) aufgetreten, gefolgt von Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (27,2 % Placebo, 32,5 % LJPC-501), allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (24,7 % Placebo, 27,6 % LJPC-501) und Infektionen und parasitären Erkrankungen (19,0 % Placebo, 30,1 % LJPC-501). Innerhalb der SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (RR 1.583 [95 % KI 1,06-2,36]; p=0,027).

Lediglich vier UEs wurden bei mindestens 10 % der Teilnehmer in einem Studienarm berichtet. Dabei handelt es sich um septischen Schock, Vorhofflimmern, Hypotonie und Multiorganversagen.

Für den Endpunkt UEs, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, zeigen sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	30/158 (19,0)	49/163 (30,1)	1,583 [1,06, 2,36] p=0,027
Septischer Schock	10/158 (6,3)	18/163 (11,0)	1,745 [0,83, 3,66] p=0,167
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Gesamtrate SOK	25/158 (15,8)	28/163 (17,2)	1,086 [0,66, 1,78] p=0,766
Anämie	10/158 (6,3)	12/163 (7,4)	1,163 [0,52, 2,62] p=0,826
Thrombozytopenie	11/158 (7,0)	16/163 (9,8)	1,410 [0,68, 2,94] p=0,423
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Gesamtrate SOK	43/158 (27,2)	53/163 (32,5)	1,195 [0,85, 1,67] p=0,330
Überwässerung	7/158 (4,4)	4/163 (2,5)	0,554 [0,17, 1,86] p=0,373
Hyperglykämie	4/158 (2,5)	7/163 (4,3)	1,696 [0,51, 5,68] p=0,542
Hypernatriämie	6/158 (3,8)	5/163 (3,1)	0,808 [0,25, 2,59] p=0,767
Hypoglykämie	6/153 (3,8)	5/163 (3,1)	0,646 [0,19, 2,25] p=0,537
Hypokaliämie	10/158 (6,3)	13/163 (8,0)	1,260 [0,57, 2,79] p=0,667
Hypophosphatämie	11/158 (7,0)	6/163 (3,7)	0,529 [0,20, 1,40] p=0,219
Psychiatrische Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	11/158 (7,0)	21/163 (12,9)	1,851 [0,92, 3,71] p=0,094
Agitiertheit	8/153 (5,1)	6/163 (3,7)	0,727 [0,26, 2,05] p=0,594
Delir	1/158 (0,6)	9/163 (5,5)	8,724 [1,12, 68,1] p=0,020
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtrate SOK	19/158 (12,0)	14/163 (8,6)	0,714 [0,37, 1,37] p=0,360
Herzerkrankungen			

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Gesamtrate SOK	66/158 (41,8)	57/163 (35,0)	0,837 [0,63, 1,11] p=0,251
Vorhofflimmern	21/158 (13,3)	22/163 (13,5)	1,015 [0,58, 1,77] p=1,000
Bradykardie	11/158 (7,0)	7/163 (4,3)	0,617 [0,25, 1,55] p=0,339
Herzstillstand	9/158 (5,7)	7/163 (4,3)	0,754 [0,29, 1,98] p=0,616
Tachykardie	4/158 (2,5)	8/163 (4,9)	1,939 [0,60, 6,31] p=0,379
Tachykardie ventrikulär	8/158 (5,1)	5/163 (3,1)	0,606 [0,20, 1,81] p=0,408
Gefäßerkrankungen			
Gesamtrate SOK	31/158 (19,6)	43/163 (26,4)	1,345 [0,90, 2,02] p=0,185
Hypertonie	9/158 (5,7)	9/163 (5,5)	0,969 [0,40, 2,38] p=1,000
Hypotonie	10/158 (6,3)	17/163 (10,4)	1,648 [0,78, 3,49] p=0,229
Periphere Ischämie	4/158 (2,5)	7/163 (4,3)	1,696 [0,51, 5,68] p=0,542
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamtrate SOK	41/158 (25,9)	39/163 (23,9)	0,922 [0,63, 1,35] p=0,700
Akute respiratorische Insuffizienz	5/158 (3,2)	5/163 (3,1)	0,969 [0,29, 3,28] p=1,000

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Pleuralerguss	9/158 (5,7)	9/163 (5,5)	0,969 [0,40, 2,38] p=1,000
Respiratorische Insuffizienz	12/158 (7,6)	9/163 (5,5)	0,727 [0,32, 1,68] p=0,504
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamtrate SOK	32/158 (20,3)	38/163 (23,3)	1,151 [0,76, 1,75] p=0,589
Obstipation	6/158 (3,8)	5/163 (3,1)	0,808 [0,25, 2,59] p=0,767
Diarrhö	6/158 (3,8)	5/163 (3,1)	0,808 [0,25, 2,59] p=0,767
Leber- und Gallenerkrankungen			
Gesamtrate SOK	10/158 (6,3)	8/163 (4,9)	0,775 [0,31, 1,91] p=0,634
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Gesamtrate SOK	11/158 (7,0)	22/163 (13,5)	1,939 [0,97, 3,86] p=0,066
Dekubitalgeschwür	4/158 (2,5)	6/163 (3,7)	0,775 [0,31, 1,91] p=0,634
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gesamtrate SOK	18/158 (11,4)	16/163 (9,8)	0,862 [0,46, 1,63] p=0,718
Akute Nierenschädigung	10/158 (6,3)	8/163 (4,9)	0,775 [0,31, 1,91] p=0,634
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamtrate SOK	39/158 (24,7)	45/163 (27,6)	1,118 [0,77, 1,62] p=0,612

SOK / UE (PT)	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Versagen mehrerer Organe	24/158 (15,2)	25/163 (15,3)	1,010 [0,60, 1,69] p=1,000
Ödem peripher	7/158 (4,4)	4/163 (2,5)	0,554 [0,17, 1,86] p=0,373
Fieber	5/158 (3,2)	8/163 (4,9)	1,551 [0,52, 4,64] p=0,574
Untersuchungen			
Gesamtrate SOK	30/158 (19,0)	30/163 (18,4)	0,969 [0,61, 1,53] p=1,000
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Gesamtrate SOK	9/158 (5,7)	11/163 (6,7)	1,185 [0,50, 2,78] p=0,819
¹ Exakter Test nach Fischer KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.2.2 [18]			

Bei der SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich, wie bereits oben erwähnt, ein signifikanter Unterschied zum Nachteil vom LJPC-501 (RR 1,583 [95 % KI 1,06, 2,36]; p=0,027). Dies ist auf eine höhere Rate von Fällen eines septischen Schocks bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe zurückzuführen (11,0 % vs. 6,3 %), der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist auf Ebene des PTs jedoch nicht signifikant. Bei Betrachtung des Endpunkts jegliches UE, das bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, ergibt sich für keine der übrigen SOKs und keines der PTs ein signifikanter Gruppenunterschied. Bei Betrachtung des UEs Delir, welches bei insgesamt 10 Patienten aufgetreten ist, deutet sich ein Nachteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie an, welcher bei einem sehr breiten KI zum Niveau von p=0,020 signifikant ist (RR 8,724 [95 % KI 1,12, 68,1]).

Schwere (Grad 3/4) und fatale unerwünschte Ereignisse**Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie**

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches schwere (Grad 3/4) oder fatale unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

Schweres UE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Gesamtrate schwere (Grad 3/4) UEs	85/115 (73,9)	75/114 (65,8)	0,890 [0,75, 1,06] p=0,197
Gesamtrate fatale UEs	70/115 (60,9)	56/114 (49,1)	0,807 [0,64, 1,02] p=0,085
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	18/115 (15,7)	23/114 (20,2)	1,289 [0,74, 2,26] 0,394
Septischer Schock	10/115 (8,7)	13/114 (11,4)	1,311 [0,60, 2,87] 0,518
<i>Fatales UE</i>			
Gesamtrate SOK	14/115 (12,2)	17/114 (14,9)	1,225 [0,63, 2,37] p=0,568
Septischer Schock	9/115 (7,8)	12/114 (10,5)	1,345 [0,59, 3,07] 0,502
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	8/115 (7,0)	4/114 (3,5)	0,504 [0,16, 1,63] p=0,375
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	3/115 (2,6)	6/114 (5,3)	2,018 [0,52, 7,87] p=0,333

Schweres UE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Erkrankungen des Nervensystems			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	9/115 (7,8)	5/114 (4,4)	1,009 [0,06, 15,9] p=1,000
Herzerkrankungen			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	30/115 (26,1)	18/114 (15,8)	0,605 [0,36, 1,02] p=0,074
Herzstillstand	9/115 (7,8)	5/114 (4,4)	0,560 [0,19, 1,62] p=0,409
<i>Fatale UE</i>			
Gesamtrate SOK	14/115 (12,2)	8/114 (7,0)	0,576 [0,25, 1,32] p=0,262
Herzstillstand	6/115 (5,2)	3/114 (2,6)	0,504 [0,13, 1,97] p=0,499
Gefäßerkrankungen			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	14/115 (12,2)	19/114 (16,7)	1,369 [0,72, 2,60] p=0,353
Hypotonie	3/115 (2,6)	7/114 (6,1)	2,354 [0,62, 8,88] p=0,215
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	13/115 (11,3)	15/114 (13,2)	1,164 [0,58, 2,33] p=0,692
Respiratorische Insuffizienz	6/115 (5,2)	6/114 (5,3)	1,009 [0,34, 3,04] p=1,000
<i>Fatales UE</i>			

Schweres UE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Gesamtrate SOK	6/115 (5,2)	7/114 (6,1)	1,177 [0,41, 3,39] p=0,784
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	7/115 (6,1)	2/114 (1,8)	0,288 [0,06, 1,36] p=0,171
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	24/115 (20,9)	19/114 (16,7)	0,799 [0,46, 1,37] p=0,499
Versagen mehrerer Organe	21/115 (18,3)	17/114 (14,9)	0,817 [0,46, 1,47] p=0,595
<i>Fatales UE</i>			
Gesamtrate SOK	20/115 (17,4)	16/114 (14,0)	0,807 [0,44, 1,48] p=0,587
Versagen mehrerer Organe	19/115 (16,5)	16/114 (14,0)	0,849 [0,46, 1,57] p=0,714
Untersuchungen			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	3/115 (2,6)	7/114 (6,1)	2,354 [0,62, 8,88] p=0,215
¹ Exakter Test nach Fischer KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.2.12, Tabelle 14.3.3.5 [20], G-BA Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.2.12c			

Hinsichtlich des Endpunkts jegliches UE mit fatalem Ausgang, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, zeigt sich bei Betrachtung der SOKs und PTs im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied. Auch hinsichtlich des Endpunkts schwere Grad 3/4 UEs, die mindestens 5 % der Patienten im Studienverlauf entwickelt haben, ergibt

sich im Vergleich der Behandlungsgruppen weder auf Ebene der SOKs noch PTs ein signifikanter Unterschied.

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches schwere (Grad 3/4) oder fatale unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

Schweres UE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Gesamtrate schwere (Grad 3/4 UEs)	110/158 (69,6)	107/163 (65,6)	0,943 [0,81, 1,10] p=0,476
Gesamtrate fatale UEs	85/158 (53,8)	76/163 (46,6)	1,154 [0,927, 1,436] p=0,22
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	19/158 (12,0)	30/163 (18,4)	1,531 [0,90, 2,60] p=0,123
Septischer Schock	10/158 (6,3)	16/163 (9,8)	1,551 [0,73, 3,31] p=0,308
Gesamtrate SOK	14/158 (8,9)	23/163 (14,1)	0,628 [0,34, 1,18] p=0,163
Septischer Schock	9/158 (5,7)	15/163 (9,2)	0,619 [0,28, 1,37] p=0,290
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	9/158 (5,7)	4/163 (2,5)	0,431 [0,14, 1,37] p=0,165
Erkrankungen des Nervensystems			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	10/158 (6,3)	8/163 (4,9)	0,775 [0,31, 1,91] p=0,634

Schweres UE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Herzerkrankungen			
<i>Schweres (Grad 3/4 UE)</i>			
Gesamtrate SOK	34/158 (21,5)	27/163 (16,6)	0,770 [0,49, 1,21] p=0,319
Herzstillstand	9/158 (5,7)	7/163 (4,3)	0,754 [0,29, 1,98] p=0,616
<i>Fatales UE</i>			
Gesamtrate SOK	15/158 (9,5)	10/163 (6,1)	1,55 [0,72, 3,34] p=0,301
Gefäßerkrankungen			
<i>Schweres (Grad 3/4 UE)</i>			
Gesamtrate SOK	14/158 (8,9)	23/163 (14,1)	1,592 [0,85-2,98] p=0,163
Hypotension	3/158 (1,9)	9/163 (5,5)	2,908 [0,80, 10,5] p=0,139
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
<i>Schweres (Grad 3/4 UE)</i>			
Gesamtrate SOK	24/158 (15,2)	21/163 (12,9)	0,848 [0,49, 1,46] p=0,630
Respiratorische Insuffizienz	11/158 (7,0)	8/163 (4,9)	0,705 [0,29, 1,71] p=0,485
<i>Fatales UE</i>			
Gesamtrate SOK	13/158 (8,2)	9/163 (5,5)	1,49 [0,66, 3,39] p=0,382
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
<i>Schweres (Grad 3/4 UE)</i>			
Gesamtrate SOK	9/158 (5,7)	4/163 (2,5)	0,431 [0,14, 1,37] p=0,165

Schweres UE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	27/158 (17,1)	27/163 (16,6)	0,969 [0,60, 1,58] p=1,000
Versagen mehrerer Organe	24/158 (15,1)	25/163 (15,3)	1,010 [0,60, 1,69] p=1,000
<i>Fatales UE</i>			
Gesamtrate SOK	22/158 (13,9)	23/163 (14,1)	0,987 [0,57, 1,70] p=1,000
Versagen mehrerer Organe	21/158 (13,3)	23/163 (14,1)	0,942 [0,54, 1,63] p=0,872
Untersuchungen			
<i>Schweres (Grad 3/4) UE</i>			
Gesamtrate SOK	5/158 (3,2)	9/163 (5,5)	1,745 [0,60, 5,09] p=0,414
¹ Exakter Test nach Fischer KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.2.12, Tabelle 14.3.3.5 [18]			

Ein Multiorganversagen war in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen das am häufigsten aufgetretene schwere (Grad 3/4) UE (15,2 % Placebo, 15,3 % LJPC-501) und gleichzeitig auch die häufigste Todesursache im Zusammenhang mit einem UE (13,3 % bzw. 14,1 %). Das zweithäufigste schwere UE war ein septischer Schock (6,3 % bzw. 9,8 %) und ein septischer Schock war die zweithäufigste Todesursache bedingt durch ein UE (5,7 % bzw. 9,2 %). Bei beiden UEs handelt es sich um erkrankungsbezogene Ereignisse, die vermutlich nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehen. Bei Betrachtung des Endpunkts schwere (Grad 3/4) UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem der Studienarme aufgetreten sind, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Fatale UEs sind bei den Patienten der Standardtherapie-Gruppe numerisch etwas häufiger aufgetreten im Vergleich zur LJPC-501-Gruppe (53,8 % vs. 46,6 %, 1,154 [0,927, 1,436], p=0,199).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie**

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

SUE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	18/115 (15,7)	22/114 (19,3)	1,233 [0,70, 2,17] p=0,491
Septischer Schock	10/115 (8,7)	14/114 (12,3)	1,412 [0,65, 3,05] p=0,397
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtrate SOK	8/115 (7,0)	6/114 (5,3)	0,757 [0,27, 2,11] p=0,784
Herzerkrankungen			
Gesamtrate SOK	29/115 (25,2)	19/114 (16,7)	0,661 [0,39, 1,11] p=0,144
Herzstillstand	9/115 (7,8)	5/114 (4,4)	0,560 [0,19, 1,62] p=0,409
Gefäßerkrankungen			
Gesamtrate SOK	15/115 (13,0)	15/114 (13,2)	1,009 [0,52, 1,97] p=1,000
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamtrate SOK	13/115 (11,3)	14/114 (12,3)	1,086 [0,53, 2,21] p=0,841
Respiratorische Insuffizienz	6/115 (5,2)	6/114 (5,3)	1,009 [0,34, 3,04] p=1,000
Erkrankungen der Gastrointestinaltrakts			
Gesamtrate SOK	6/115 (5,2)	2/114 (1,8)	0,336

SUE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
			[0,07, 1,63] p=0,280
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamtrate SOK	22/115 (19,1)	19/114 (16,7)	0,871 [0,50, 1,52] p=0,731
Versagen mehrerer Organe	20/115 (17,4)	17/114 (14,9)	0,857 [0,47, 1,55] p=0,720
¹ Exakter Test nach Fischer KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.3.1, Tabelle 14.3.3.1b [18]			

Die häufigsten schwerwiegenden UEs (jeweils Placebo vs. LJPC-501) betrafen die SOKs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (15,7 % vs. 19,35 %), Herzerkrankungen (25,2 % vs. 16,7 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (19,1 % vs. 16,7 %). Die häufigsten schwerwiegenden UEs waren zum einen ein septischer Schock (8,7 % vs. 12,35 %) und zum anderen ein Versagen mehrerer Organe (17,4 % vs. 14,9 %), die Beide mit der zugrunde liegenden Erkrankung in Zusammenhang stehen. Bei Betrachtung des Endpunkts schwerwiegende UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, zeigt sich weder auf der Ebene der SOKs noch der PTs ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches schwerwiegende unerwünschtes Ereignis, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

SUE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	21/158 (13,3)	30/163 (18,4)	1,385 [0,83, 2,31] p=0,225

SUE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Septischer Schock	10/158 (6,3)	18/163 (11,0)	1,745 [0,83, 3,66] p=0,167
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtrate SOK	9/158 (5,7)	7/163 (4,3)	0,754 [0,29, 1,98] p=0,616
Herzerkrankungen			
Gesamtrate SOK	32/158 (20,3)	27/163 (16,6)	0,818 [0,51, 1,30] p=0,471
Herzstillstand	9/158 (5,7)	7/163 (4,3)	0,754 [0,29, 1,98] p=0,616
Gefäßerkrankungen			
Gesamtrate SOK	15/158 (9,5)	17/163 (10,4)	1,099 [0,57, 2,12] p=0,853
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamtrate SOK	25/158 (15,8)	17/163 (10,4)	0,659 [0,37, 1,17] p=0,186
Respiratorische Insuffizienz	11/158 (7,0)	8/163 (4,9)	0,705 [0,29, 1,71] p=0,485
Erkrankungen der Gastrointestinaltrakts			
Gesamtrate SOK	8/158 (5,1)	3/163 (1,8)	0,363 [0,10, 1,35] p=0,134
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamtrate SOK	25/158 (15,8)	27/163 (16,6)	1,047 [0,64, 1,72] p=0,881
Versagen mehrerer Organe	23/158 (14,6)	25/163 (15,3)	1,054 [0,62, 1,78], p=0,877

SUE SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
¹ Exakter Test nach Fischer KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.3.1 [18]			

Ein Multiorganversagen war in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen das häufigste schwerwiegende UE (14,6 % Placebo, 15,3 % LJPC-501) gefolgt vom septischen Schock (6,3 % vs. 11,0 %). Weder auf Ebene der SOKs noch der einzelnen PTs ergibt sich für den Endpunkt jegliches schwerwiegende UE, das bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten ist, ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Der Endpunkt jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte, wird vollständig ohne Ereignisschwelle berichtet.

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	5/115 (4,3)	9/114 (7,9)	1,816 [0,63, 5,25] p=0,285
Peritonitis	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Pneumonie	0/115 (0,0)	1/114 (0,0)	n.b. p=0,498
Sepsis	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Septischer Schock	4/115 (3,5)	7/114 (6,1)	1,765 [0,53, 5,87] p=0,375
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert [†]
Gesamtrate SOK	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Leberkrebs	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamtrate SOK	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Hyperkaliämie	1/115 (0,9)	0/114 (0,9)	n.b. p=1,000
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtrate SOK	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Hirnödem	1/115 (0,9)	0/114 (0,9)	n.b. p=1,000
Herzerkrankungen			
Gesamtrate SOK	13/115 (11,3)	2/114 (1,8)	0,155 [0,04, 0,67] p=0,006
Bradykardie	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Herzstillstand	5/115 (4,3)	0/114 (0,0)	n.b. p=0,060
Herz- und Atemstillstand	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Kardiogener Schock	4/115 (3,5)	1/114 (0,9)	0,252 [0,03, 2,22] p=0,370
Kardiopulmonales Versagen	0/155 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Myokardinfarkt	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Tachykardie supraventrikulär	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Gefäßerkrankungen			

SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert [†]
Gesamtrate SOK	3/115 (2,6)	2/114 (1,8)	2,974 [0,12, 72,24] p=1,000
Kreislaufkollaps	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Distributionsschock	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Hypotonie	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Periphere Ischämie	1/115 (0,9)	1/114 (0,9)	2,974 [0,12, 72,24] p=1,000
Erkrankungen der Gastrointestinaltrakts			
Gesamtrate SOK	2/115 (1,7)	0/114 (0,0)	n.b. p=0,498
Intestinale Ischämie	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Pankreatitis	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Leber- und Gallenerkrankungen			
Gesamtrate SOK	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Akutes Leberversagen	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Gesamtrate SOK	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Stevens-Johnson-Syndrom	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamtrate SOK	6/115 (5,2)	4/114 (3,5)	0,673 [0,19, 2,32] p=0,748
Versagen mehrerer Organe	6/115 (5,2)	4/114 (3,5)	0,673 [0,19, 2,32] p=0,748

SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
¹ Exakter Test nach Fischer KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.a.: Nicht anwendbar, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.3.3 [18]			

Ein septischer Schock (3,5 % Placebo vs. 6,1 % LJPC-501) und Versagen mehrerer Organe (5,2 % Placebo vs. 3,5 % LJPC-501) waren die am häufigsten gemeldeten UEs, die zum Therapieabbruch führten. Der Gruppenunterschied ist in beiden Fällen nicht signifikant und beide Ereignisse stehen mit der Grunderkrankung in Zusammenhang. Bezogen auf die SOK Herzerkrankungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (RR 0,155 [95 % KI 0,04, 0,67]; p=0,006). Bei den Patienten der Kontrollgruppe sind fünf Fälle (4,3 %) von Herzstillstand und vier Fälle (3,5 %) eines kardiogenen Schocks aufgetreten, die zum Abbruch der Behandlung führten. Bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe wurde die Behandlung lediglich in zwei Fällen (1,8 %) infolge eines UEs das Herz-Kreislaufsystem betreffend abgebrochen. Dabei handelte es sich zum einen um einen kardiogenen Schock und zum anderen um ein kardiopulmonales Versagen. Ansonsten sind Therapieabbrüche getrennt nach PT nur bei einzelnen Patienten vorgekommen. Für den Endpunkt Therapieabbruch infolge eines UEs ergeben weder auf der Ebene der SOKs noch der einzelnen PTs weitere signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Der Endpunkt jegliches UE, das zum Therapieabbruch führt, wird vollständig ohne Ereignisschwelle berichtet.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Jegliches unerwünschte Ereignis, das zum Therapieabbruch führte, getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führte	34/158 (21,5)	23/163 (14,1)	0,656 [0,41, 1,06] p=0,108
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtrate SOK	5/158 (3,2)	11/163 (6,7)	2,133 [0,76, 6,00] p=0,199

SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Nekrotisierende Fasziiitis	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Peritonitis	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Pneumonie	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Sepsis	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Septischer Schock	4/158 (2,5)	8/163 (4,9)	1,939 [0,60, 6,31] p=0,379
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschlich Zysten und Polypen)			
Gesamtrate SOK	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Leberkrebs	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamtrate SOK	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Hyperkaliämie	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtrate SOK	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Hirnödem	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Herzerkrankungen			
Gesamtrate SOK	13/158 (8,2)	3/163 (1,8)	0,224 [0,06, 0,77] p=0,010
Bradykardie	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Herzstillstand	5/158 (3,2)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,028
Herz- und Atemstillstand	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Kardiogener Schock	4/158 (2,5)	2/163 (1,2)	0,485

SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
			[0,09, 2,61] p=0,442
Kardiopulmonales Versagen	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Myokardinfarkt	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Tachykardie supraventrikulär	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Gefäßerkrankungen			
Gesamtrate SOK	3/158 (1,9)	2/163 (1,2)	0,646 [0,11, 3,82] p=0,681
Kreislaufkollaps	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Distributionsschock	0/158 (0,0)	1/163 (0,0)	n.b. p=1,000
Hypotonie	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Periphere Ischämie	1/158 (0,6)	1/163 (0,6)	0,969 [0,06, 15,4] p=1,000
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Gesamtrate SOK	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Respiratorische Insuffizienz	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamtrate SOK	2/158 (1,3)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,241
Intestinale Ischämie	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Pankreatitis	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Leber- und Gallenerkrankungen			
Gesamtrate SOK	2/158 (1,3)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,241
Akutes Leberversagen	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	3,095

SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
			[0,13, 75,41] p=0,492
Leberversagen	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Gesamtrate SOK	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Stevens-Johnson-Syndrom	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamtrate SOK	6/158 (3,8)	6/163 (3,7)	0,969 [0,32, 2,94] p=1,000
Versagen mehrerer Organe	6/158 (3,8)	6/163 (3,7)	0,969 [0,32, 2,94] p=1,000
KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b. : Nicht bestimmt, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: CSR ATHOS-3-Studie: Tabelle 14,3,3,3 [18] Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie. Tabelle 14.3.3.4 [20], G-BA Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.3.3d			

Die Gesamtrate derjenigen Patienten, bei denen ein UE zum Therapieabbruch führte, war in der Placebogruppe deutlich höher als in der LJPC-501-Gruppe (21,5 % vs. 14,1 %), der Unterschied erreicht im Gruppenvergleich allerdings nicht das Signifikanzniveau (RR 0,656 [95 % KI 0,41, 1,06]; p=0,108). Bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe wurden die meisten Therapieabbrüche innerhalb der SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen berichtet (6,7 %), darunter 8 Fälle eines septischem Schocks (4,9 %). Bei den Patienten der Placebogruppe betrug die Gesamtrate an Infektionen 3,2 %, darunter vier Fälle von septischem Schock (2,5 %). Unter den Patienten der Placebogruppe wurden die meisten behandlungsbedingten Therapieabbrüche innerhalb der SOK Herzerkrankungen berichtet (8,2 %), darunter fünf Fälle von Herzstillstand (3,2 %) und vier Fälle eines kardiogenen Schocks (2,5 %). Bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe führten Herzerkrankungen bei 1,8 % zum Therapieabbruch und der Unterschied ist verglichen mit der Placebogruppe zum Niveau von p=0,05 signifikant (RR 0,244 [95 % KI 0,06, 0,77]; p=0,010). Bei den Patienten der Placebogruppe führte ein Herzstillstand signifikant häufiger zum Therapieabbruch als bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe (3,2 % vs. 0 %, p=0,028). Jeweils sechs Patienten pro Gruppe (3,8 % Placebo, 3,7 % LJPC-501) entwickelten ein Multiorganversagen, das den Abbruch der

Therapie bedingte. Bei allen übrigen Abbruchgründen in Zusammenhang mit der Behandlung handelt es sich um singuläre Ereignisse.

Unerwünschte Ereignisse nach Ausschluss der SMQ toxisch-septischer Schock

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Gesamtraten und signifikante unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel nach Ausschluss der SMQ toxisch-septischer Schock (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

Gesamtrate UEs	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Jegliches UE	103/115 (89,6)	95/114 (83,3)	0,930 [0,84, 1,03] p=0,182
Schwere UEs (Grad 3/4)	72/115 (62,6)	65/114 (57,0)	0,911 [0,74, 1,13] p=0,420
Schwerwiegende UEs	69 (60,0%)	58 (50,9%)	0,848 [0,67, 1,07] p=0,185
Fatale UEs	51/115 (44,3)	38/114 (33,3)	0,752 [0,54, 1,05] p=0,104
UEs, die zum Therapieabbruch führen	27/115 (23,5)	11/114 (9,6)	0,411 [0,21, 0,79] p=0,007
SOK Herzerkrankungen	56/115 (48,7)	37/114 (32,5)	0,667 [0,48, 0,92] p=0,015
UEs, die zum Therapieabbruch führen: SOK Herzerkrankungen	13/115 (11,3)	2/114 (1,8)	0,155 [0,04, 0,67] p=0,006
SOK Gefäßerkrankungen	17/115 (14,8)	32/114 (28,1)	1,899 [1,12, 3,22] p=0,016
SOK Gefäßerkrankungen: Schwere UEs (Grad 3/4)	6/115 (5,2)	16/114 (14,0)	2,690 [1,09, 6,63]

			p=0,026
¹ Exakter Test nach Fischer KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie [20]: Tabelle 14.3.2.2.d, Tabelle 14.3.2.12.d, Tabelle 14.3.3.1f, Tabelle 14.3.3.3c, Tabelle 14.3.3.5b, Tabelle 14.3.3.5c			

Nach Ausschluss der SMQ toxisch-septischer Schock sind die Ergebnisse hinsichtlich der UE-Gesamtraten der Analyse aller im Studienverlauf berichteten UEs gleichgerichtet. Der bei Betrachtung aller UEs beobachtete Vorteil zugunsten von LJPC-501 bei dem Endpunkt Therapieabbruch bedingt durch ein UE zeigt sich auch dann, wenn die septisch-toxischen Ereignisse unberücksichtigt bleiben (RR 0,411 [95% KI 0,21, 0,79] p=0,007). Dieser Unterschied ist demnach nicht allein durch Ereignisse in Zusammenhang mit der Grunderkrankung erklärbar. Da die Mehrzahl der Patienten an einem septischen Schock litt, ist es nicht plausibel, dass einzelne, unter Umständen nicht durch diese Abfrage erfasste UEs das Ergebnis in seiner Grundaussage ändern würden. Auch diese Analyse unter Ausschluss septisch-toxischer Ereignisse bestätigt, dass Herzerkrankungen unter LJPC-501 signifikant weniger häufig auftreten als unter der Standardtherapie (RR 0,667 [0,48, 0,92]; p=0,015). Diesem Ergebnis steht eine höhere Rate an Gefäßerkrankungen (SOK) bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe gegenüber (RR 1,899 [95% KI 1,12, 3,22]; p=0,016), einschließlich schwerer Gefäßerkrankungen. Bezogen auf die gesamte Teilpopulation zeigt sich für die SOK Gefäßerkrankungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Mit Ausnahme der in Tabelle 4-74 dargestellten signifikanten Ergebnisse ergeben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Für die Gesamtpopulation liegen diese Analysen nicht vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Gemäß SAP sind UEs in Zusammenhang mit Arrhythmien sowie ischämischen Ereignissen als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse definiert. Diese sind in den nachfolgenden Tabellen unabhängig von der Ereignisrate getrennt nach SOC und PT dargestellt.

Ergänzend werden die UEs von speziellem Interesse (Gesamtraten) gemäß der Hauptkategorien der Verträglichkeit dargestellt (ausgenommen thromboembolische Ereignisse):

- Schwere (Grad 3/4) UEs
- Schwerwiegende UEs
- Fatale UEs

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

Gesamtrate UEs SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Jegliches AEOSI	43/115 (37,4)	35/114 (30,7)	0,821 [0,57, 1,18] p=0,330
Jegliches kardiale AEOSI	35/115 (30,4)	28/114 (24,6)	0,807 [0,53, 1,23] p=0,375
Jegliches ischämische AEOSI	10/115 (8,7)	10/114 (8,8)	1,009 [0,44, 2,33] p=1,000
Kardiale AEOSI			
Herzerkrankungen			
Gesamtrate SOK	33/115 (28,7)	27/114 (23,7)	0,825 [0,53, 1,28] p=0,453
Akuter Myokardinfarkt	2/115 (1,7)	0/114 (0,0)	n.b. p=0,498
Arrhythmie	0/115 (0,0)	3/114 (2,6)	n.b. p=0,122
Vorhofflimmern	14/115 (12,2)	12/114 (10,5)	0,865 [0,42, 1,79] p=0,835
Vorhofflattern	4/115 (3,5)	2/114 (1,8)	0,504 [0,09, 2,70] p=0,683
Rechtsschenkelblock	0/115 (0,0)	2/114 (1,8)	n.b. p=0,247
Myokardinfarkt	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Nodale Arrhythmie	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Pulslose elektrische Aktivität	1/115 (0,9)	1/114 (0,9)	1,009 [0,06, 15,9] p=1,000

Gesamtrate UEs SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Sinustachykardie	1/115 (0,9)	2/114 (1,8)	2,018 [0,19, 21,9] p=0,622
Supraventrikuläre Extrasystolen	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Supraventrikuläre Tachykardie	4/115 (3,5)	3/114 (2,6)	0,757 [0,17, 3,30] p=1,000
Tachykardie	4/115 (3,5)	4/114 (3,5)	1,009 [0,26, 3,94] p=1,000
Ventrikuläre Extrasystolen	3/115 (2,6)	1/114 (0,9)	0,336 [0,04, 3,18] p=0,622
Kammerflimmern	0/115 (0,0)	2/114 (1,8)	n.b., 0,247
Tachykardie ventrikulär	7/115 (6,1)	5/114 (4,4)	0,721 [0,24, 2,20] p=0,768
Untersuchungen			
Gesamtrate SOK	4/115 (3,5)	1/114 (0,9)	0,252 [0,03, 2,22] p=0,370
Elektrokardiogramm QT verlängert	4/115 (3,5)	1/114 (0,9)	0,252 [0,03, 2,22] p=0,370
Ischämische AEOSI			
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtrate SOK	1/115 (0,9)	3/114 (2,6)	3,026 [0,32, 28,7] p=0,370
Zerebrale Hypoxie	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b.p=0,498
Hirnfarkt	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Zerebrale Ischämie	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498

Gesamtrate UEs SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert ¹
Gefäßerkrankungen			
Gesamtrate SOK	3/115 (2,6)	6/114 (5,3)	2,018 [0,52, 7,87] p=0,333
Periphere Ischämie	3/115 (2,6)	5/114 (4,4)	1,681 [0,41, 6,87] p=0,499
Schlechte periphere Durchblutung	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Vasospasmus	0/115 (0,0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamtrate SOK	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Intestinale Ischämie	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Leber- und Gallenerkrankungen			
Gesamtrate SOK	4/115 (3,5)	2/114 (1,8)	0,504 [0,09, 2,70] p=0,683
Ischämische Hepatitis	4/115 (3,5)	2/114 (1,8)	0,504 [0,09, 2,70] p=0,683
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Gesamtrate SOK	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Hautnekrose	1/115 (0,9)	0/114 (0,0)	n.b. p=1,000
Thromboembolische AEOSI			
Gesamtrate	6/115 (5,2)	14/114 (12,3)	2,3538 [0,9374, 5,9101] p=0,0684

Gesamtrate UEs SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
¹ Exakter Test nach Fischer AEOSI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest), KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.3.7.1, Tabelle 14.3.3.7.2, Tabelle 14.3.3.7.3 [20]			

Für die Endpunkte UEs von besonderem Interesse ausgedrückt als Gesamtrate sowie getrennt für kardiale bzw. ischämische Ereignisse ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die meisten UEs von besonderem Interesse sind innerhalb der SOK Herzerkrankungen aufgetreten (28,7 % Placebo, 23,7 % LJPC-501) und Vorhofflimmern ist in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen das am häufigsten berichtete UE von besonderem Interesse (12,2 % bzw. 10,5 %).

Die vordefinierten, kardialen Ereignisse von besonderem Interesse sind bei den Patienten der Placebogruppe numerisch etwas häufiger aufgetreten als bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe (30,4 % vs. 24,6 %), der Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Hinsichtlich der Rate an ischämischen Ereignissen zeigt sich im Gruppenvergleich kein Unterschied (8,7 % Placebo, 8,8 % LJPC-501). Zentrale, ischämische Ereignisse sind bei drei Patienten der LJPC-501-Gruppe und einem Patienten der Placebogruppe aufgetreten (2,6 % vs. 0,9 %) und ischämische Ereignisse in Zusammenhang mit Gefäßerkrankungen bei sechs bzw. drei Patienten (5,3 % LJPC-501 vs. 2,6 % Placebo). Zu einer ischämischen Hepatitis ist es bei vier (3,5 %) bzw. zwei (1,8 %) Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe gekommen.

Weder auf Ebene der SOKs noch der PTs ergibt sich für den Endpunkt jegliches UE von besonderem Interesse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

Gesamtrate UEs	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Jegliches AEOSI			
Jegliches AEOSI	43/115 (37,4)	35/114 (30,7)	0,821 [0,57, 1,18] p=0,330

Gesamtrate UEs	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Jegliches schwere (Grad 3/4) AEOSI	15/115 (13,0)	17/114 (14,9)	1,143 [0,60, 2,18] p=0,707
Jegliches schwerwiegende AEOSI	17/115 (14,8)	17/114 (14,9)	1,009 [0,54, 1,88] p=1,000
Jegliches fatale AEOSI	0/115 (0)	3/114 (2,6)	n.b. p=0,122
Jegliches kardiales AEOSI			
Jegliches kardiale AEOSI	35/115 (30,4)	28/114 (24,6)	0,807 [0,53, 1,23] p=0,375
Jegliches schwere (Grad 3/4), kardiale AEOSI	9/115 (7,8)	9/114 (7,9)	1,009 [0,42, 2,45] p=1,000
Jegliches schwerwiegende, kardiale AEOSI	11/115 (9,6)	10/114 (8,8)	0,917 [0,41, 2,07] p=1,000
Jegliches fatale, kardiale AEOSI	0/115 (0)	1/114 (0,9)	n.b. p=0,498
Jegliches ischämische AEOSI			
Jegliches ischämische AEOSI	10/115 (8,7)	10/114 (8,8)	1,009 [0,44, 2,33] p=1,000
Jegliches schwere (Grad 3/4), ischämische AEOSI	6/115 (5,2)	8/114 (7,0)	1,345 [0,48, 3,75] p=0,595
Jegliches schwerwiegende, ischämische AEOSI	6/115 (5,2)	8/114 (7,0)	1,345 [0,48, 3,75] p=0,595
Jegliches fatale, ischämische AEOSI	0/115 (0)	2/114 (1,8)	n.b. 0,247
Jegliches thromboembolische AEOSI			
Jegliches thromboembolische AEOSI	6/115 (5,2)	14/114 (12,3)	2,3538 [0,9374, 5,9101] p=0,0684 ²
Jegliches schwere (Grad 3/4) thromboembolische AEOSI	4/115 (3,5)	5/114 (4,4)	n.b.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtrate UEs	Patienten mit Ereignis n/N (%)		RR [95 %-KI] p-Wert ¹
	Placebo	LJPC-501	
Jegliches schwerwiegende thromboembolische AEOSI	3/115 (2,6)	5/114 (4,4)	n.b.
Jegliches fatale thromboembolische AEOSI	0/115 (0,0)	0/114 (0,0)	n.b.

¹ Exakter Test nach Fischer

AEOSI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest), n.b.: Nicht bestimmt, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: *Versus*

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.3.7.1, Tabelle 14.3.3.8.1, Tabelle 14.3.3.8.2, Tabelle 14.3.3.8.3 [20], G-BA Zusatzanalysen 2 der ATHOS-Studie: Tabelle 14.3.3.7.1b, Tabelle 14.3.3.7.1c, Tabelle 14.3.3.7.2b, Tabelle 14.3.3.7.2c, Tabelle 14.3.3.7.3b, Tabelle 14.3.3.7.3c

Bei der Analyse der Gesamtraten der UEs von besonderem Interesse zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse getrennt nach SOK und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

Gesamtrate UEs SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo RR [95 %-KI] p-Wert
	Placebo	LJPC-501	
Jegliches AEOSI	55/158 (34,8)	51/163 (31,3)	0,899 [0,66,1,23] p=0,553
Jegliches kardiale AEOSI	44/158 (27,8)	43/163 (26,4)	0,947 [0,66, 1,36] p=0,802
Jegliches ischämische AEOSI	13/158 (8,2)	15/163 (9,2)	1,118 [0,55, 2,27] p=0,844
Kardiale AEOSI			
Herzerkrankungen			
Gesamtrate SOK	42/158 (26,6)	42/163 (25,8)	0,969 [0,67, 1,40] p=0,899

Gesamtrate UEs SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert
Akuter Myokardinfarkt	3/158 (1,9)	2/163 (1,2)	0,646 [0,11, 3,82] p=0,681
Arrhythmie	0/158 (0,0)	3/163 (1,8)	n.b. 0,248
Vorhofflimmern	21/158 (13,3)	22/163 (13,5)	1,015 [0,58, 1,77] p=1,000
Vorhofflattern	5/158 (3,2)	2/163 (1,2)	0,388 [0,08, 1,97] p=0,277
Vorhoftachykardie	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Atrioventrikulärer Block	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. n=0,499
Rechtsschenkelblock	0/158 (0,0)	2/163 (1,2)	n.b. p=0,492
Myokardinfarkt	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Nodale Arrhythmie	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Pulslose elektrische Aktivität	1/158 (0,6)	1/163 (0,6)	0,969 [0,06, 15,4] p=1,000
Sinusknotenstillstand	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Sinustachykardie	1/158 (0,6)	3/163 (1,8)	2,908 [0,31, 27,7] p=0,623
Supraventrikuläre Extrasystolen	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Supraventrikuläre Tachykardie	4/158 (2,5)	3/163 (1,8)	0,727 [0,17, 3,20] p=0,720
Tachykardie	4/158 (2,5)	8/163 (4,9)	1,939 [0,60, 6,31] p=0,379
Ventrikuläre Extrasystolen	3/158 (1,9)	1/163 (0,6)	0,323

Gesamtrate UEs SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert
			[0,03, 3,07] p=0,365
Kammerflimmern	0/158 (0,0)	2/163 (1,2)	n.b. p=0,499
Tachykardie ventrikulär	8/158 (5,1%)	5/163 (3,1)	0,606 [0,20, 1,81] p=0,408
Untersuchungen			
Gesamtrate SOK	4/158 (2,5)	1/163 (0,6)	0,242 [0,03, 2,14] p=0,209
Elektrokardiogramm QT verlängert	4/158 (2,5)	1/163 (0,6)	0,242 [0,03, 2,14] p=0,209
Ischämische AEOSI			
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtrate SOK	1/158 (0,6)	4/163 (2,5)	3,877 [0,44, 34,3] p=0,371
Zerebrale Hypoxie	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Hirnfarkt	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Zerebrale Ischämie	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Ischämischer Schlaganfall	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Gefäßerkrankungen			
Gesamtrate SOK	5/158 (3,2)	9/163 (5,5)	1,745 [0,60, 5,09] p=0,414
Peripheres Kältegefühl	1/158 (0,6)	0/163 (0,0)	n.b. p=0,492
Periphere Ischämie	4/158 (2,5)	7/163 (4,3)	1,696 [0,51, 5,68] p=0,542

Gesamtrate UEs SOK / PT	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert
Schlechte periphere Durchblutung	0/158 (0,0)	2/163 (1,2)	n.b. p=0,499
Vasospasmus	0/158 (0,0)	1/163 (0,6)	n.b. p=1,000
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Gesamtrate SOK	3/158 (1,9)	1/163 (0,6)	0,323 [0,03, 3,07] p=0,365
Intestinale Ischämie	3/158 (1,9)	1/163 (0,6)	0,323 [0,03, 3,07] p=0,365
Leber- und Gallenerkrankungen			
Gesamtrate SOK	4/158 (2,5)	2/163 (1,2)	0,485 [0,09, 2,61] p=0,442
Ischämische Hepatitis	4/158 (2,5)	2/163 (1,2)	0,485 [0,09, 2,61] p=0,442
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Gesamtrate SOK	1/158 (0,6)	1/163 (0,6)	0,969 [0,06, 15,4] p=1,000
Hautnekrose	1/158 (0,6)	1/163 (0,6)	0,969 [0,06, 15,4] p=1,000
¹ Exakter Test nach Fischer AEOSI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest), KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, PT: Bevorzugter Begriff (preferred term), RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: CSR der ATHOS-3 Studie [18], Table 14.3.3.7.1, Table 14.3.3.7.2, Table 14.3.3.7.3			

Bei insgesamt 27,8 % der Patienten der Placebogruppe und 26,4 % der Patienten der LJPC-501-Gruppe ist mindestens ein UE von besonderem Interesse in Zusammenhang mit einer Arrhythmie aufgetreten. Wie bereits bei der Teilpopulation war Vorhofflimmern dabei das mit Abstand häufigste kardiale UE von besonderem Interesse und wurde bei jeweils etwa 13 % der Patienten beider Gruppen berichtet. Es zeigen sich bei keiner der SOKs und einzelnen UEs auf PT-Ebene signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse in Zusammenhang mit einer Ischämie war niedriger als diejenige der vordefinierten kardialen UEs. Bei insgesamt 8,2 % bzw. 9,2 % der Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe ist ein solches Ereignis aufgetreten. Die meisten der ischämischen UEs von besonderem Interesse sind innerhalb der SOK Gefäßerkrankungen berichtet worden (3,2 % Placebo, 5,5 % LJPC-501). Dabei ist das UE periphere Ischämie innerhalb der SOK Gefäßerkrankungen unabhängig von der Gruppenzuteilung am häufigsten aufgetreten (2,5 % bzw. 4,3 %). Drei bzw. vier Patienten der Placebogruppe haben eine intestinale Ischämie (1,9 %) bzw. ischämische Hepatitis (2,5 %) entwickelt. Alle übrigen der vordefinierten ischämischen UEs wurden nur bei einzelnen Patienten beobachtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind für keines der ischämischen UEs von besonderem Interesse signifikant.

Thromboembolische UEs sind bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe häufiger aufgetreten als unter Placebo (12,3 % vs. 5,2 %), der Unterschied erreicht nicht das Signifikanzniveau (eigene Berechnung).

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Verträglichkeit und Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis der Hauptkategorien der Verträglichkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3, Safety-Population)

Gesamtrate UEs	Patienten mit Ereignis n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	RR [95 %-KI] p-Wert
Jegliches AEOSI			
Jegliches AEOSI	55/158 (34,8)	51/163 (31,3)	0,899 [0,66, 1,23] p=0,553
Jegliches schwere (Grad 3/4) AEOSI	20/158 (12,5)	27/163 (16,6)	1,309 [0,77, 2,23] p=0,347
Jegliches schwerwiegende AEOSI	21/158 (13,3)	25/163 (15,3)	1,154 [0,67, 1,97] p=0,635
Jegliches fatale AEOSI	1/158 (0,6)	5/163 (3,3)	4,847 [0,57, 41,0] p=0,215
Jegliches kardiales AEOSI			
Jegliches kardiale AEOSI	44/158 (27,8)	43/163 (26,4)	0,947 [0,66, 1,36] p=0,802
Jegliches schwere (Grad 3/4), kardiale	12/158 (7,6)	14/163 (8,6)	1,131

AEOSI			[0,54, 2,37] p=0,839
Jegliches schwerwiegende, kardiale AEOSI	13/158 (8,2)	15/163 (9,2)	1,118 [0,55, 2,27] p=0,844
Jegliches fatale, kardiale AEOSI	0/158 (0,0)	2/163 (1,2)	n.b. p=0,499
Jegliches ischämische AEOSI			
Jegliches ischämische AEOSI	13/158 (8,2)	15/163 (9,2)	1,118 [0,55, 2,27] p=0,844
Jegliches schwere (Grad 3/4), ischämische AEOSI	8/158 (5,1)	13/163 (8,0)	1,575 [0,67, 3,70] p=0,368
Jegliches schwerwiegende, ischämische AEOSI	8/158 (5,1)	12/163 (7,4)	1,454 [0,61, 3,46] p=0,491
Jegliches fatale, ischämische AEOSI	1/158 (0,6)	3/163 (1,8)	2,908 [0,31, 27,7] p=0,623
¹ Exakter Test nach Fischer AEOSI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest), n.b.: Nicht bestimmt, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), n: Anteil der Patienten mit Ereignis, N: Anteil Studienteilnehmer in der Analyse-Population, n.b.: Nicht bestimmt, OR: Odds-Ratio, RD: Risikodifferenz, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: CSR der ATHOS-3 Studie [18], Table 14.3.3.7.1, Table 14.3.3.7.2, Table 14.3.3.7.3			

Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen mindestens eines der vordefinierten UEs von besonderem Interesse aufgetreten ist (kardiale und ischämische UEs), ist bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe etwas niedriger als bei den mit Placebo behandelten (31,3 % vs. 34,8 %). Es zeigen sich weder bei den Gesamtraten noch den einzelnen kardialen und ischämischen UEs von besonderem Interesse signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich.

Thromboembolische UEs sind bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe numerisch häufiger aufgetreten als unter Behandlung mit der Standardtherapie (12,3 % vs. 5,2 %). Bei den Patienten der Kontrollgruppe waren diese häufig von schwerer (Grad 3/4) Ausprägung (n=4/6, 3,5 %), während die Prüfarzte diese Ereignisse bei nur 36 % der Patienten der LJPC-501-Gruppe als schwer einstufen (n=5/14). Die meisten der unter LJPC-501-Behandlung aufgetretenen, thromboembolischen UEs waren nicht schwerwiegend (n=11/114, 9,6 %), während dies bei der Hälfte der Patienten unter der Standardtherapie zutraf (n=3/115, 2,6 %; G-BA Zusatzanalysen 2 Tabelle 17.2.2b).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-29: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Es konnten keine weiteren RCTs identifiziert werden, die die in Tabelle 4-5 definierten Kriterien erfüllen. Daher war eine Meta-Analyse nicht durchführbar.

Wie an Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die UEs wurden standardisiert nach der GCP-Verordnung erhoben und dokumentiert. Daher sind die Ergebnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit von LJPC-501 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

¹⁶ unbesetzt

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Für die relevante Teilpopulation der Studie ATHOS-3 werden die in Tabelle 4-6 angegebenen Subgruppenmerkmale herangezogen. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-90 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Ethnie (Kaukasier/Weise vs. Andere)	Body-Mass-Index (<30 vs. ≥30 kg/m ²)	Baseline-Albumuin (<2,5 vs. ≥2,5 g/dl)	Region (USA/Kanada vs. Rest der Welt)	Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg)	MAP-Responder nach drei Stunden (nein vs. Ja)	AKI zu Baseline (Nein vs. Ja)	Baseline-APACHE-II (≤ 30 vs. >30)	Jüngst Vorbehandlung mit ACE-Hemmern (Nein vs. ja)	Jüngst Vorbehandlung mit ARB (Nein vs. Ja)	ARDS bekannt (Nein vs. Ja)	ARDS nach Röntgenbefund (Nein vs. Ja)	Sepsis bekannt (Nein vs. Ja)	Baseline-NED (<0,35 vs. ≥0,35 bis <0,50 vs. ≥0,50 µg/kg/min)	Baseline-Angiotensin I (Trennpunkt Median)	Baseline-Angiotensin II (Trennpunkt Median)	Angiotensin I zu II-Ratio (Trennpunkt Median)	Schockdiagnose (Sepsis vs. Andere)	Vasopressin zu Baseline (Nein vs. Ja)	
Gesamtüberleben																					
●	●	●	●	●	●	●	● ¹	● ¹	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	
Ansprechrate nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate (MAP-Responder)																					
●	●	●	●	●	●	●	● ¹	● ¹	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit																					
● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	○	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	● ¹	○	○	
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. ¹ Diese Subgruppen sind präspezifiziert, jedoch nicht für diesen Endpunkt. µg: Mikrogramm, ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (angiotensin-converting enzyme), AKI: Akutes Nierenversagen (acute kidney injury), ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker, ARDS: Akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome), dl: Deziliter, g: Gram, kg: Kilogramm, min: Minute, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, NED: Noradrenalin-Äquivalenzdosis (norepinephrine equivalent dose), SOFA: Sepsis-related organ failure assessment, vs.: <i>Versus</i></p>																					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-91 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Die Ergebnisse der Interaktionstests zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Ansprechrate (MAP-Responder), sowie Verträglichkeit und Sicherheit sind im Folgenden für die relevante Teilpopulation dargestellt. Dies entspricht den Vorgaben der VerfO. Auf die Darstellung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt 7-Tage-Überlebensrate wird verzichtet, da aus dem Endpunkt selbst kein Nutzen oder Schaden abgeleitet werden kann, wenn dies nicht durch die Analyse der 28-Tage-Überlebensrate bestätigt wird.

Nachfolgend werden für alle Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest vorliegt (p -Wert $< 0,05$) und bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, vorausgesetzt, bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen sind mindestens 10 Ereignisse aufgetreten, die detaillierten Ergebnisse berichtet. In Anhang 4-J werden zusätzlich zu den in diesem Abschnitt präsentierten Subgruppen alle Subgruppenanalysen unabhängig von ihrem p -Interaktionswert präsentiert, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen, sofern bei binären Endpunkten in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Tabelle 4-91 und Tabelle 4-92 zeigen die Ergebnisse der Interaktionstests für die relevante Teilpopulation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ATHOS-3 und Effektmodifikatoren (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Teil A)

Endpunkt Population	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Ethnie (Weisse vs. Andere)	Body-Mass-Index (<30 vs. ≥30 kg/m ²)	Baseline-Albumin (<2,5 vs. ≥2,5 g/dl)	Region (USA/Kanada vs. vs. Rest der Welt)	Region (USA/ Kanada vs. Europa vs. Austra- lien/Neuseeland)	Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg)	MAP-Responder nach drei Stun- den: Nein vs. Ja	AKI zu Baseline: Nein vs. Ja	Baseline- APACHE-II (≤ 30 vs. >30)
Mortalität											
Gesamtüberleben (Tag 28)											
mITT	0,2110	0,2954	0,5614	0,8972	0,5681	0,6906	<10 pts in Europe	0,6838	0,0002¹	0,0398¹	0,1598
ITT	0,2440	0,1889	0,8339	0,7974	0,7161	0,8349		0,5927	k.A.	k.A.	0,1021
Ansprechrate nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate (MAP-Responder)											
mITT	0,3987	0,2015	0,4137	0,3722	0,4746	0,7047	<10 pts in Europe	0,1561		0,2866	0,2279
ITT	0,6384	0,1144	0,3748	0,6383	0,5726	0,4448		0,1040		k.A.	0,5756
Sicherheit und Verträglichkeit											
Gesamtrate UEs											
mITT	0,5096	0,6769	0,2834	0,9602	0,7264	0,3839	k.A.	0,8748		0,2867	0,9762
Signifikante SOK: Herzerkrankungen											
mITT	0,6081	0,5735	0,3434	0,0640	0,9814	0,2192	k.A.	0,0560		0,5969	0,3382
Signifikante SOK: Herzerkrankungen, die zum Therapieabbruch führen											
mITT	0,9264	0,5764	0,9512	0,9579	0,9614	0,1488	k.A.	0,9748		0,4850	0,8786
Signifikantes UE											
mITT					k.A.	k.A.	k.A.				
Gesamtrate schwere (Grad 3/4) UEs											
mITT	0,3035	0,2816	0,8730	0,6280	0,6192	0,8289	k.A.	0,6603		0,4660	0,7235

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Population	Alter (<65 vs. ≥65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	Ethnie (Weisse vs. Andere)	Body-Mass-Index (<30 vs. ≥30 kg/m ²)	Baseline-Albumin (<2,5 vs. ≥2,5 g/dl)	Region (USA/Kanada vs. vs. Rest der Welt)	Region (USA/ Kanada vs. Europa vs. Austra- lien/Neuseeland)	Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg)	MAP-Responder nach drei Stun- den: Nein vs. Ja	AKI zu Baseline: Nein vs. Ja	Baseline- APACHE-II (≤ 30 vs. >30)
Gesamtrate fatale UEs											
mITT	0.1402	0.3121	0.7800	0.8831	0.3948	0.6836	k.A.	0.1657		0.0314¹	0.0562
Gesamtrate SUEs											
mITT	0.1641	0.1432	0.7514	0.8285	0.8367	0.9883.	k.A.	0.4509		0.3899	0.6941
UEs, die zu einem Therapieabbruch führen											
mITT	0.5372	0.5698	0.8366	0.1389	0.4855	0.3305	k.A.	0.1657		0.0412¹	0.1226
UE von speziellem Interesse											
mITT	0.8000	0.4782	0.1494	0.0895	0.7922	0.9657	k.A.	0.9292		0.5529	0.8618
UE von speziellem Interesse: Arrhythmie und QTc-Verlängerung											
mITT	0.5692	0.5075	0.2158	0.0237¹	0.8939	0.3955	k.A.	0.6121		0.1253	0.6832
UE von speziellem Interesse: Ischämie und Vasokonstriktion											
mITT	0.7274	0.6252	0.9025	0.6549	0.9517	0.2576	k.A.	0.5006		0.3113	0.9829
UE von speziellem Interesse: Thromboembolische Ereignisse											
mITT	0.5096	0.6769	0.2834	0.9602	0.7264	0.3839	k.A.	0.8748		0.2867	0.9762
¹ Signifikanter Interaktionstest (p<0.05) Die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde unter Einsatz eines Chi-Quadrat-Tests untersucht. µg: Mikrogramm, ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (angiotensin-converting enzyme), ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker, ARDS: Akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome), dl: Deziliter, g: Gram, k.A.: Keine Angabe, kg: Kilogramm, min: Minute, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, NED: Noradrenalin-Äquivalenzdosis (norepinephrine equivalent dose), pts: Patienten, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i> Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.9.1.1, Tabelle 14.2.9.1.3, Tabelle 14.2.9.5.1, Tabelle 14.2.9.5.1c, Tabelle 14.2.9.5.3 [20], G-BA Zusatzanalysen 2: Tabelle 14.3.20.1.6.1, Tabelle 14.3.20.1.6.2, G-BA Zusatzanalysen 2: Tabelle 14.2.9.1.1b, Tabelle 14.2.9.5.1d, Tabelle 14.3.20.1.6.1, Tabelle											

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Population Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) Geschlecht (männlich vs. weiblich) Ethnie (Weisse vs. Andere) Body-Mass-Index (<30 vs. ≥30 kg/m ²) Baseline-Albumin (<2,5 vs. ≥2,5 g/dl) Region (USA/Kanada vs. vs. Rest der Welt) Region (USA/ Kanada vs. Europa vs. Australien/Neuseeland) Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg) MAP-Responder nach drei Stunden: Nein vs. Ja AKI zu Baseline: Nein vs. Ja Baseline-APACHE-II (≤ 30 vs. >30)	14.3.20.1.6.2, Tabelle 14.3.20.1.6.3, Tabelle 14.3.20.1.6.4, Tabelle 14.3.20.1.6.5, Tabelle 14.3.20.1.6.6, Tabelle 14.3.20.1.6.7, Tabelle 14.3.20.1.6.8, Tabelle 14.3.20.1.6.9, Tabelle 14.3.20.1.6.10, Tabelle 14.3.20.1.6.11
---	--

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ATHOS-3 und Effektmodifikatoren (relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie, Teil B)

Endpunkt Population	Jüngst Vorbe- handlung mit ACE- Hemmern (Nein vs. ja)	Jüngst Vorbe- handlung mit ARB (Nein vs. Ja)	ARDS bekannt (Nein vs. Ja)	ARDS nach Röntgenbefund (Nein vs. Ja)	Sepsis bekannt (Nein vs. Ja)	Baseline-NED (<0,35 vs. ≥0,35 bis <0,50 vs. ≥0,50 µg/kg/min)	Baseline- Angiotensin I (<253 vs. ≥253 pg/ml)	Baseline Angiotensin II (<83,75 vs. ≥83,75 pg/ml)	Angiotensin I zu II- Verhältnis (<1,63 vs. ≥1,63)	Vasopressin zu Baseline (Nein vs. Ja)
Mortalität										
Gesamtüberleben (Tag 28)										
mITT	0,6189	<n=10	0,4226	0,2500	0,1159	0,5809	0,7736	0,3811	0,2048	0,3884 -
ITT	0,6304	0,1029	0,3969	0,1992	0,0636	0,5416	0,7165	0,3411	0,1879	
Ansprechrate nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate (MAP-Responder)										
mITT	0,7243	<n=10	0,2867	0,0086¹	0,9485	0,1206	0,2249	0,3720	0,5901	0,2866
ITT	0,6879	0,9807	0,3320	0,0118¹	0,1383	0,1977	0,1662	0,4525	0,4759	
Sicherheit und Verträglichkeit										
Gesamtrate UEs										
mITT	0,8131	0,9748	0,9653	0,9555	0,9611	0,8949	0,4961	0,7483	0,2029	0,9585
Signifikante SOK: Herzerkrankungen										
mITT	0,9394	<n=10	0,3750	0,5722	0,9348	0,3727	0,8231	0,9162	0,1731	0,5473
Signifikante SOK: Herzerkrankungen, die zum Therapieabbruch führen										
mITT	0,9855	<n=10	0,9797	0,4267	0,3431	0,9655	0,9613	0,9530	0,9692	0,5473
Gesamtrate schwere (Grad 3/4) UEs										
mITT	0,9566	<n=10	0,4552	0,5037	0,1300	0,6994	0,9422	0,7573	0,7763	0,1947
Gesamtrate fatale UEs										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Population	Jüngst Vorbe- handlung mit ACE- Hemmern (Nein vs. Ja)	Jüngst Vorbe- handlung mit ARB (Nein vs. Ja)	ARDS bekannt (Nein vs. Ja)	ARDS nach Röntgenbefund (Nein vs. Ja)	Sepsis bekannt (Nein vs. Ja)	Baseline-NED (<0,35 vs. ≥0,35 bis <0,50 vs. ≥0,50 µg/kg/min)	Baseline- Angiotensin I (<253 vs. ≥253 pg/ml)	Baseline Angiotensin II (<83,75 vs. ≥83,75 pg/ml)	Angiotensin I zu II- Verhältnis (<1,63 vs. ≥1,63)	Vasopressin zu Baseline (Nein vs. Ja)
mITT	0.6538	<n=10	0.8971	0.5577	0.2404	0.5603	0.7451	0.6067	0.2071	0.0314¹
Gesamtrate SUEs										
mITT	0.3744	<n=10	0.6230	0.6376	0.2091	0.3472	0.5562	0.5162	0.1746	0.1627
UEs, die zu einem Therapieabbruch führen										
mITT	0.9941	<n=10	0.8624	0.6195	0.0696	0.9760	0.6994	0.0248¹	0.0441¹	0.6297
UE von speziellem Interesse										
mITT	0.9796	<n=10	0.8961	0.8931	0.3292	0.7700	0.8808	0.4480	0.6859	0.8600
UE von speziellem Interesse: Arrhythmie und QTc-Verlängerung										
mITT	0.3936	<n=10	0.2743	0.4661	0.8685	0.7456	0.5834	0.5738	0.2260	0.8693
UE von speziellem Interesse: Ischämie und Vasokonstriktion										
mITT	0.9791	<n=10	0.0791	0.9105	0.9576	0.4837	0.1445	0.4916	0.5917	0.9998
UE von speziellem Interesse: Thromboembolische Ereignisse										
mITT	0.8131	<n=10	0.9653	0.9555	0.9611	0.8949	0.4961	0.7483	0.2029	0.9585
<p>1 Signifikanter Interaktionstest (p<0,05)</p> <p>Die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde unter Einsatz eines Chi-Quadrat-Tests untersucht.</p> <p>µg: Mikrogramm, ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzym (angiotensin-converting enzyme), ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker, ARDS: Akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome), dl: Deziliter, g: Gram, k.A.: Keine Angabe, kg: Kilogramm, min: Minute, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, NED: Noradrenalin-Äquivalenzdosis (norepinephrine equivalent dose), pts: Patienten, SOFA: Sepsis-related organ failure assessment, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis, vs.: <i>Versus</i></p> <p>Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.9.1.1, Tabelle 14.2.9.1.3, Tabelle 14.2.9.1.3a, Tabelle 14.2.9.5.1, Tabelle 14.2.9.5.1a, Tabelle 14.2.9.5.3, Tabelle 14.2.9.5.3a [20], G-BA Zusatzanalysen 2: Tabelle 14.2.9.1.1b, Tabelle 14.2.9.5.1d, Tabelle 14.3.20.1.6.1, Tabelle 14.3.20.1.6.2, Tabelle 14.3.20.1.6.3,</p>										

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>Endpunkt Population</p> <p>Jüngst Vorbehandlung mit ACE-Hemmern (Nein vs. ja)</p> <p>Jüngst Vorbehandlung mit ARB (Nein vs. Ja)</p> <p>ARDS bekannt (Nein vs. Ja)</p> <p>ARDS nach Röntgenbefund (Nein vs. Ja)</p> <p>Sepsis bekannt (Nein vs. Ja)</p> <p>Baseline-NED ($<0,35$ vs. $\geq 0,35$ bis $<0,50$ vs. $\geq 0,50$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)</p> <p>Baseline-Angiotensin I (<253 vs. ≥ 253 pg/ml)</p> <p>Baseline-Angiotensin II ($<83,75$ vs. $\geq 83,75$ pg/ml)</p> <p>Angiotensin I zu II-Verhältnis ($<1,63$ vs. $\geq 1,63$)</p> <p>Vasopressin zu Baseline (Nein vs. Ja)</p>	<p>Tabelle 14.3.20.1.6.4, Tabelle 14.3.20.1.6.5, Tabelle 14.3.20.1.6.6, Tabelle 14.3.20.1.6.7, Tabelle 14.3.20.1.6.8, Tabelle 14.3.20.1.6.9, Tabelle 14.3.20.1.6.10, Tabelle 14.3.20.1.6.11</p>
---	---

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Relevante Teilpopulation der ATHOS-3-Studie

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt.

Insgesamt wurden folgende signifikanten Interaktionstests (in Klammern) beobachtet:

BMI zu Baseline (<30 vs. ≥ 30 kg/m²): Endpunkt Kardiale UEs von speziellem Interesse ($p=0,0237$)

MAP-Responder (Nein vs. ja): Endpunkt 28-Tage-Gesamtmortalität ($p=0,0001$)

Akutes Nierenversagen zu Baseline (Nein vs. Ja): Endpunkt 28-Tage-Gesamtmortalität ($p=0,0398$)

Akutes Nierenversagen zu Baseline (Nein vs. Ja): fatale UEs ($p=0,0314$), UEs, die zum Therapieabbruch führen ($p=0,0412$)

Bekanntes ARDS (Nein vs. Ja): Endpunkt MAP-Responder nach drei Stunden ($p=0,0086$)

Subgruppenanalysen zu dem Merkmal BMI

Es handelt sich bei dem Merkmal BMI nicht um einen Stratifizierungsfaktor der ATHOS-3-Studie, was die Ergebnissicherheit einschränkt. Das Subgruppenmerkmal BMI war prospektiv definiert jedoch nicht für den hier relevanten Sicherheitsendpunkt.

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtrate kardialer UEs von besonderem Interesse mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse)

Subgruppenmerkmal (Population)	Ansprechrate - n/N (%)		Interaktionstest ¹	LJPC-501 vs. Placebo OR [95 % KI] ¹ p-Wert ²
	Placebo	LJPC-501		
BMI <30 kg/m ² (mITT)	22/60 (36,7)	10/60 (16,7)	0,0237	0,35 [0,15, 0,81] p=0,0132
BMI ≥30 kg/m ² (mITT)	13/54 (24,1)	16/52 (30,8)		1,40 [0,59, 3,31] p=0,4395

¹p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe)
²p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Behandlungseffekt innerhalb der Subgruppe).
 BMI: Body-Mass-Index, HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention to treat, kg: Kilogramm, KI: Konfidenzintervall,
 LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), m²: Quadratmeter, mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl
 Studienteilnehmer in der Analyse, vs.: Versus
 Quelle: GBA-Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.20.1.6.10

Bezogen auf den Endpunkt Gesamtrate kardialer UEs von besonderem Interesse zeigt sich für das Subgruppenmerkmal BMI ein Hinweis für eine positive Interaktion ($p=0,0237$). Bei Betrachtung der vordefinierten kardialen UEs von besonderem Interesse zeigt sich bei der Subgruppe mit niedrigerem BMI unter 30 kg/m² ein Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber Placebo (OR 0,35 [95 % KI 0,15, 0,81]; $p=0,0132$), während bei der Subgruppe mit einem BMI von mindestens 30 kg/m² bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe derartige Ereignisse numerisch, jedoch nicht signifikant, häufiger auftreten als unter der Standardtherapie (OR 1,40 [95 % KI 0,59, 3,31]; $p=0,4395$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor (Effektumkehr oder Effekt in einer Subgruppe, nicht jedoch in einer anderen).

Bei dem Ergebnis handelt es sich um einen isolierten Befund und bei keinem der anderen Endpunkte zur Sicherheit zeigt sich eine signifikante Interaktion abhängig vom BMI der Patienten. Auch bei Betrachtung der 28-Tage-Mortalität zeigt sich für das Merkmal BMI keine signifikante Effektmodifikation und die Behandlungseffekte sind in beiden Subgruppen gleichgerichtet ohne signifikante Unterschiede (G-BA Zusatzanalysen 2: Tabelle 14.2.9.5.1d). Ein einheitliches Muster für die patientenrelevanten Endpunkte lässt sich demgemäß nicht erkennen, das auf eine relevante Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmals BMI schließen ließe. Dieses Ergebnis ist daher mit großen Unsicherheiten behaftet und wird eher als Zufallsbefund eingestuft.

Subgruppenanalysen zu dem Merkmal Ansprechrate nach dreistündiger Infusion (MAP-Responder)

Bei der Betrachtung der Patienten, die nach 3 Stunden den Ziel-MAP erreichen, und die somit auf die Therapie ansprechen, zeigt sich ein erheblicher Vorteil zugunsten von LJPC-501

verglichen mit den Patienten in der Placebo-Gruppe. MAP Responder unter LJPC-501 weisen einen signifikanten Zusatznutzen beim Überleben auf. Umgekehrt haben Patienten, die nicht auf LJPC-501 ansprechen, eine schlechtere Prognose, die signifikant ist.

Endpunkt 28-Tage-Mortalität

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt 28-Tage-Mortalität mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse)

Subgruppenmerkmal (Population)	28-Tage-Mortalität - N (%)		Interaktionstest ¹	LJPC-501 vs. Placebo HR [95 % KI] ¹ p-Wert ²
	Placebo	LJPC-501		
Kein MAP-Responder ³ nach dreistündiger Infusion (mITT)	89 (58,6)	38 (73,7)	0,0002	1,60 [1,01, 2,54] Reziproker Wert: 0,62 [0,39, 0,99] p=0,0437
MAP-Responder ³ nach dreistündiger Infusion (mITT)	26 (69,2)	76 (35,5)		0,38 [0,21, 0,68] p=0,0009

¹p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe)
²p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Behandlungseffekt innerhalb der Subgruppe).
³Der Endpunkt war als Anteil derjenigen Patienten definiert, deren MAP nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate mindestens 75 mmHg erreicht hatte oder um mindestens 10 mmHg angestiegen war, ohne dass gleichzeitig die Dosis der konventionellen Vasopressoren erhöht werden musste.
HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl Studienteilnehmer, vs.: *Versus*
Quelle: GBA-Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.9.5.1c [20]

Bei Betrachtung des Endpunkts 28-Tage-Mortalität zeigt sich ein Hinweis für eine Interaktion für das Subgruppenmerkmal Ansprechrate (MAP-Responder) nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate ($p=0,0002$). Bezogen auf diejenigen Patienten, die auf die Therapie 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 % aufweist (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 geringer Nachteil von LJPC-501 gegenüber Placebo (73,7 % vs. 58,6 %), der jedoch zum Niveau von $p=0,05$ knapp signifikant ist (HR 1,60 [95 % KI 1,01, 2,54]; $p=0,0437$). Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Placebovergleich für die Non-Responder möglicherweise nicht die gleichen Patienten umfasst, da bei einer Betrachtung der Non-Responder in beiden Behandlungsarmen unklar ist, ob Patienten, die Placebo erhalten haben, nicht doch auch auf LJPC-501 angesprochen hätten.

Der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurve der Placebogruppe in Bezug auf die Mortalität zwischen Respondern und Non-Responders unterscheidet sich nicht, während die Therapie mit LJPC-501 für die Responder gegenüber den Non-Respondern einen Überlebensvorteil bietet. Da die Ansprechrate am MAP zum Zeitpunkt 3 Stunden gemessen worden ist, das Ansprechen

jedoch deutlich früher erkennbar ist, liegt es nahe, die Therapie nach Respondern und Non-Respondern zu differenzieren.

Abbildung 4-30 und Abbildung 4-31 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt 28-Tage-Überleben für die Subgruppe derjenigen Patienten, die innerhalb von drei Stunden auf die Therapie angesprochen bzw. nicht angesprochen haben.

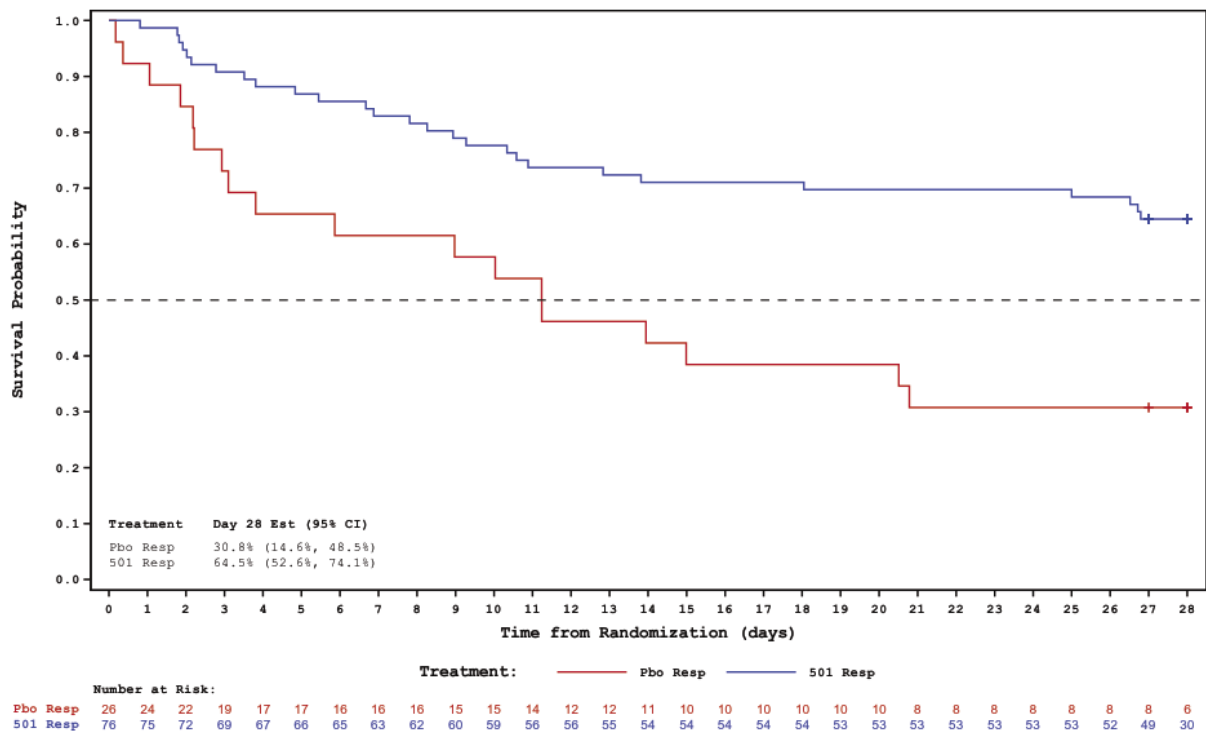


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt 28-Tage-Überleben bei Patienten, die auf die dreistündige Infusion der Prüfpräparate angesprochen haben (MAP-Responder, mITT)

Responder waren als Anteil Patienten definiert, deren MAP nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate mindestens 75 mmHg erreicht hatte oder um mindestens 10 mmHg angestiegen war, ohne dass gleichzeitig die Dosis der konventionellen Vasopressoren erhöht werden musste

501: LJPC-501 (Giapreza®), CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer (estimate), MAP: Mittlerer, arterieller Druck (mean arterial pressure), mmHg. Millimeter Quecksilbersäule (millimetre mercury column), Pbo: Placebo, Resp: Responder

Quelle: G-BA Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Abbildung 20c

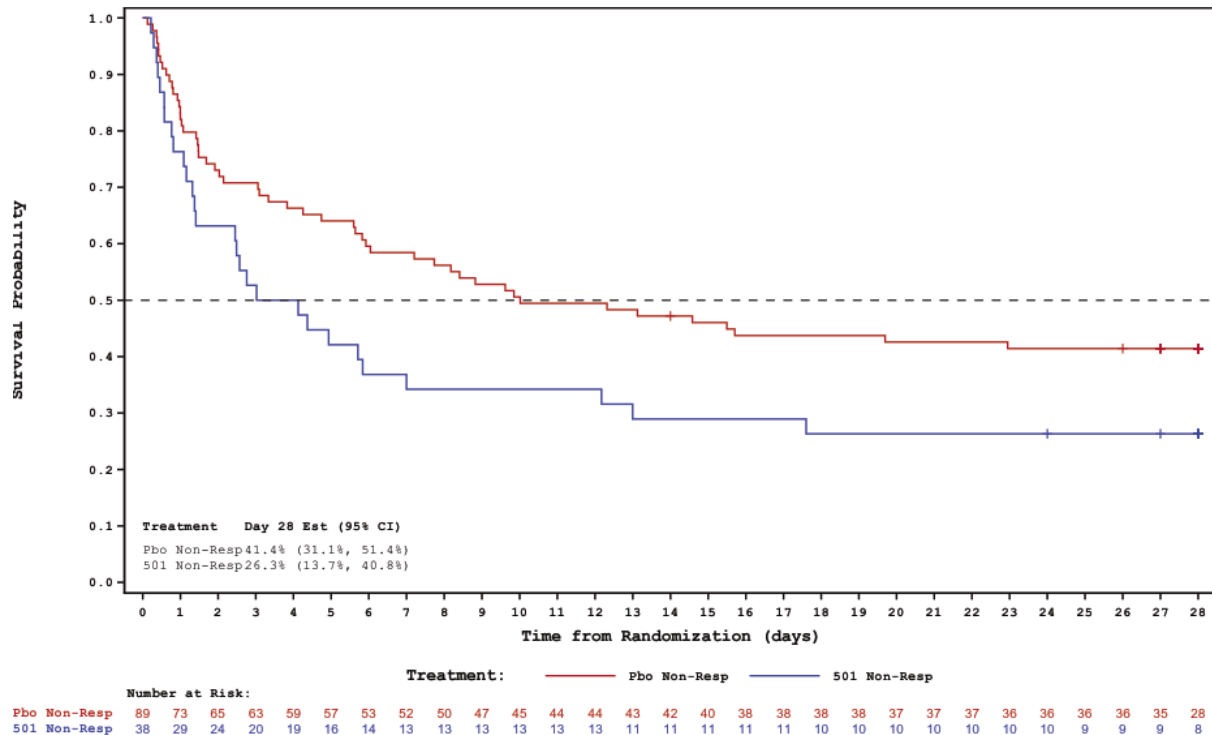


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt 28-Tage-Überleben bei Patienten, die nicht auf die dreistündige Infusion der Prüfpräparate angesprochen haben (relevante Teilpopulation, MAP-Non-Responder, mITT)

Responder waren als Anteil Patienten definiert, deren MAP nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate mindestens 75 mmHg erreicht hatte oder um mindestens 10 mmHg angestiegen war, ohne dass gleichzeitig die Dosis der konventionellen Vasopressoren erhöht werden musste

501: LJPC-501 (Giapreza®), CI: Konfidenzintervall (confidence interval), Est: Effektschätzer (estimate), MAP: Mittlerer, arterieller Druck (mean arterial pressure), mmHg: Millimeter Quecksilbersäule (millimetre mercury column), Non-Resp: Non-Responder, Pbo: Placebo

Quelle: G-BA Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Abbildung 20c

Subgruppenanalysen zu dem Merkmal akutes Nierenversagen

Es handelt sich bei dem Merkmal AKI nicht um einen Stratifizierungsfaktor der ATHOS-3-Studie, was die Ergebnissicherheit einschränkt.

Endpunkt 28-Tage-Mortalität

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt 28-Tage-Mortalität mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse)

Subgruppenmerkmal (Population)	28-Tage-Mortalität - N (%)		Interaktionstest ¹	LJPC-501 vs. Placebo HR [95% KI] ¹ p-Wert ²
	Placebo	LJPC-501		
Kein AKI zu Baseline (mITT)	63 (49,2)	82 (48,9)	p=0,0398	1,00 [0,63, 1,61] p=0,9844
AKI zu Baseline (mITT)	52 (75,5)	32 (46,9)		0,46 [0,25, 0,85] p=0,0103

¹p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe)
²p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Behandlungseffekt innerhalb der Subgruppe).
 AKI: Akutes Nierenversagen (acute kidney injury), HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl Studienteilnehmer, vs.: *Versus*
 Quelle: GBA-Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.9.5.1d [20]

Bezogen auf den Endpunkt 28-Tage-Mortalität zeigt sich für das Subgruppenmerkmal dialysepflichtiges AKI ein Hinweis für eine signifikante Interaktion ($p=0,0398$). Bei den Patienten ohne akutes Nierenversagen ist die 28-Mortalität mit etwa 50 % in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (HR 1,00 [95 % KI 0,63, 1,61, $p=0,9844$]). Bei den Patienten, die ein AKI entwickelt haben, ist die 28-Tage-Sterblichkeit demgegenüber unter Placebo mit 75,5 % deutlich und signifikant höher als in der LJPC-501-Gruppe mit 46,9 % (HR 0,46 [95 % KI 0,25, 0,85], $p=0,0103$). Bei Patienten ohne AKI liegt die Sterblichkeit in beiden Gruppen bei etwa 50 % und ist zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (HR 1,00 [95 % KI 0,63, 1,61]; $p=0,9844$).

*Gesamtrate fataler UEs*Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtrate fataler UEs mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse)

Subgruppenmerkmal (Population)	Fatale UEs - n/N (%)		Interaktionstest ¹	LJPC-501 vs. Placebo OR [95 % KI] ¹ p-Wert ²
	Placebo	LJPC-501		
Kein AKI zu Baseline (mITT)	31/63 (49,2)	41/82 (50,0)	p=0,0314	1,03 [0,54, 1,99] p=0,9245
AKI zu Baseline (mITT)	39/52 (75,0)	15/32 (46,9)		0,29 [0,12, 0,75] p=0,0090

¹p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe)
²p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Behandlungseffekt innerhalb der Subgruppe).
AKI: Akutes Nierenversagen (acute kidney injury), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse, OR: Odds-Ratio, vs.: *Versus*
Quelle: GBA-Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.20.1.6.5 [20]

Bei dem Endpunkt Gesamtrate fataler UEs zeigt sich ein Hinweis für eine signifikante Interaktion ($p=0,0314$). Das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse ist sowohl hinsichtlich seiner Ausrichtung als auch seiner Ausprägung dem Ergebnis zum Endpunkt 28-Tage-Mortalität gleichgerichtet. Bei den Patienten ohne AKI-Befund versterben etwa 50 % der Patienten beider Behandlungsgruppen innerhalb von 28 Tagen infolge eines UEs (OR 1,03 [95 % KI 0,54, 1,99]; $p=0,9245$). Bezogen auf Patienten mit AKI liegt dieser Prozentsatz mit 75,0 % bei den Patienten der Placebogruppe signifikant höher als in der LJPC-501-Gruppe mit 46,9 % (OR 0,29 [95 % KI 0,12, 0,75], $p=0,0090$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor (Effektumkehr oder Effekt in einer Subgruppe, nicht jedoch in einer anderen).

*Gesamtrate UEs, die zum Therapieabbruch führen*Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtrate UEs, die zum Therapieabbruch führen, mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse)

Subgruppenmerkmal (Population)	Abbruchrate infolge eines UEs - n/N (%)		Interaktionstest ¹	LJPC-501 vs. Placebo OR [95 % KI] ¹ p-Wert ²
	Placebo	LJPC-501		
Kein AKI zu Baseline (mITT)	8/63 (12,7)	12/82 (14,6)	p=0,0412	1,18 [0,45, 3,08] p=0,7376
AKI zu Baseline (mITT)	24/52 (46,2)	6/32 (18,8)		0,27 [0,09, 0,76] p=0,0109

¹p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe)
²p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Behandlungseffekt innerhalb der Subgruppe).
AKI: Akutes Nierenversagen (acute kidney injury), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), mITT: Modified intention to treat, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse, OR: Odds-Ratio, vs.: *Versus*
Quelle: GBA-Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.20.1.6.4 [20]

Bei Betrachtung des Subgruppenmerkmals AKI ergibt sich für den Endpunkt UEs, die zum Therapieabbruch führen, ein Hinweis für eine Interaktion ($p=0.0412$). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei den Patienten ohne AKI nicht signifikant und bei der Subgruppe mit AKI zeigt sich übereinstimmend mit den oben dargestellten Auswertungen zur Mortalität sowie fatalen UEs ein signifikanter Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber Placebo (OR 0,27 [95 % KI 0,09, 0,76]; $p=0,0109$). Die Effektschätzer in den Kategorien sind nicht gleichgerichtet. Formal liegt damit eine qualitative Interaktion vor (Effektumkehr oder Effekt in einer Subgruppe, nicht jedoch in einer anderen).

Subgruppenanalysen zu dem Merkmal ARDS

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Ansprechrate (MAP-Responder) mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Subgruppenmerkmal (Population)	Ansprechrate - n/N (%)		LJPC-501 vs. Placebo
	Placebo	LJPC-501	OR [95% KI] ¹ p-Wert ²
Kein ARDS nach Röntgenbefund (mITT)	11/72 (15,3)	62/88 (70,5)	13,2 [6,01, 29,1] $p < 0,0001$
ARDS nach Röntgenbefund (mITT)	15/43 (34,9)	14/25 (56,0)	2,38 [0,87, 6,51] $p = 0,0896$

¹ Odds-Ratio inklusive 95% KI und p-Wert berechnet unter Einsatz des Chi-Quadrat-Tests und eines logistischen Regressionsmodells unter Berücksichtigung der Faktoren Baseline-MAP (<65 vs. ≥65 mmHg), Baseline-APACHE II-Score sowie Behandlung mit Vasopressin (Ja oder Nein) und der mittleren Katecholaminosis (ausgedrückt als Noradrenalin-Äquivalenzdosis und angegeben in µg/kg/min) jeweils während der letzten sechs Stunden vor der Randomisierung.

² p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test.

ARDS: Akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome), ITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), mITT: Modified intention to treat, ml: Milliliter, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse, OR: Odds-Ratio, vs.: *Versus*

Quelle: Zusatzanalysen der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.2.9.1.1 [20]

Für die Subgruppe ARDS laut Röntgenbefund liegt hinsichtlich des Endpunkts Ansprechrate (MAP-Responder) ein Hinweis für eine Interaktion bei einem Interaktions-p-Wert von 0,0086 vor (mITT-Analyse). Bei Betrachtung des OR [95 % KI] ist die Ansprechrate nach Behandlung mit LJPC-501 bei den Patienten ohne ARDS signifikant höher als in der Standardtherapiegruppe (13,2 [95 % KI 6,01, 29,1]; $p < 0,0001$), während der Effekt bei den Patienten mit ARDS-Befund zwar gleichgerichtet ist, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht signifikant ist (2,38 [95 % KI 0,87, 6,51]; $p = 0,0896$). Die Patienten der Placebogruppe ohne ARDS sprachen signifikant schlechter an als diejenigen mit einem entsprechenden Befund (15,3 % vs. 34,9 %, $p = 0,0150$), während sich bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe ein umgekehrter, allerdings nicht signifikanter Trend mit einer höheren Ansprechrate bei den Patienten ohne ARDS-Befund zeigt (70,5 % vs. 56 %, $p = 0,1741$).

Eine niedrige Ansprechrate bei Patienten mit ARDS wie es bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe der Fall war, erscheint biologisch plausibel, da es sich bei dem ARDS um eine schwerwiegende Komplikation handelt. Die signifikante und mehr als doppelt so hohe Ansprechrate bei den Patienten der Placebogruppe mit ARDS im Vergleich zu Patienten ohne einen solchen Befund ist demgegenüber wenig plausibel. Das Ergebnis wird daher eher als Zufallsbefund eingeschätzt.

Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Angiotensin II-Spiegel und Verhältnis von Angiotensin I zu II

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtrate UEs, die zum Therapieabbruch führen, mit signifikantem Interaktionstest ($p < 0,05$, Post-hoc-Analyse)

Subgruppenmerkmal (Population)	Abbruchrate infolge eines UEs - n/N (%)		Interaktionstest ¹	LJPC-501 vs. Placebo OR [95 % KI] ¹ p-Wert ²
	Placebo	LJPC-501		
Baseline-Angiotensin II $\geq 83,75$ pg/ml	8/43 (18,6)	10/48 (20,8)	p=0,0248	1,15 [0,41, 3,25] p=0,7899
Baseline-Angiotensin II <83,75 pg/ml	19/57 (33,3)	5/53 (9,4)		0,21 [0,07, 0,61] p=0,0024
Baseline Angiotensin I/II- Verhältnis $\geq 1,63$	21/52 (40,4)	8/53 (15,1)	p=0,0441	0,26 [0,10, 0,67] p=0,0038
Baseline Angiotensin I/II- Verhältnis <1,63	6/47 (12,8)	7/46 (15,2)		1,23 [0,38, 3,97] p=0,7332

¹p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe)
²p-Wert berechnet mittels Chi-Quadrat-Test (Behandlungseffekt innerhalb der Subgruppe).
mITT: Intention to treat, KI: Konfidenzintervall, LJPC-501: Angiotensin II (Giapreza®), mITT: Modified intention to treat, ml: Milliliter, N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse, OR: Odds-Ratio, pg: Pikogramm, vs.: Versus
Quelle: GBA-Zusatzanalysen 2 der ATHOS-3-Studie: Tabelle 14.3.20.1.6.4 [20]

Es ergibt sich für die Merkmale Angiotensin II-Spiegel und Angiotensin I/II-Verhältnis bei dem Endpunkt Therapieabbruch infolge eines UEs ein Hinweis für eine Interaktion ($p=0,0248$ bzw. $p=0,0441$). Bei denjenigen Patienten mit einem niedrigen Angiotensin II-Ausgangswert (OR 0,21 [95 % KI 0,07, 0,61]; $p=0,0024$) und demzufolge höherem Angiotensin I/II-Verhältnis (OR 0,26 [95 % KI 0,10, 0,67]; $p=0,0038$) zeigt sich für den Endpunkt Therapieabbruch bedingt durch ein UE ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Bei Betrachtung der Patienten mit höherem Angiotensin-Spiegel und niedrigerem Angiotensin I/II-Verhältnis ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Formal liegt daher für beide Merkmale eine qualitative Interaktion vor.

Das Merkmal MAP-Responder für den Endpunkt 28-Tage-Mortalität ausgenommen, lagen bei keiner der Subgruppenanalysen entgegengesetzt gerichtete statistisch signifikante Effekte zwischen den Merkmalskategorien vor.

Die Ergebnisse werden in Kapitel 4.4.2 diskutiert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie LJ501-CRH01: ATHOS-3-Studie

Studiendokumente:

Studienprotokoll [95]

Statistischer Analyseplan [52]

Studienbericht [18]

G-BA Zusatzanalysen [20]

Publikationen

Abril et al. (2019) [57]

Bellomo et al. (2020) [74]

Bellomo et al. (2020) [75]

Busse et al. (2020) [123]

Chawla et al. (2017) (publiziertes Studienprotokoll) [64]

Ham et al. (2019) [67]

Khanna et al. (2017) [48]

Klijian et al. (2021) [73]

Tumlin et al. (2018) [12]

Studienregistereinträge:

clinicaltrials.gov NCT02338843 [82]

WHO ICTRP [79]

EU-CTR EudraCT [78]

Studienregister PharmNet.Bund [81]

Studienergebnisse aus Studienregistern [77, 83]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-100: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.10.

Nicht zutreffend

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-105: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in 0.

Tabelle 4-108: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.10.**

Nicht zutreffend

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.10.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Aussagekraft der Nachweise für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von LJPC-501 in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie ATHOS-3. Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Dies trifft grundsätzlich auch auf die relevante Teilpopulation zu, da das subgruppenbildende Merkmal bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung vorlag.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei dem gegenständlichen Anwendungsgebiet um kritisch Kranke und ein heterogenes Patientenkollektiv handelt. Die Patienten mit septischem oder anderem distributiven Schock werden je nach Notwendigkeit situativ behandelt. Die deutsche S3-Leitlinie Sepsis empfiehlt bei septischem Schock eine

anfängliche und insgesamt zurückhaltende Flüssigkeitssubstitution und Noradrenalin als Vasopressor der ersten Wahl. Falls Noradrenalin allein nicht ausreicht, um den Zielblutdruck zu erreichen, sollten Vasopressin oder Adrenalin ergänzt werden. Die Stabilisierung des MAP wird als wesentliches Ziel bei der Behandlung von Schockpatienten angestrebt. Damit kommt dem MAP eine hohe Bedeutung für die Therapie dieser Patienten zu. Bei der hier betrachteten Teilpopulation handelt es sich um Patienten mit refraktärer Hypotonie mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die bereits mit Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor behandelt worden sind, und bei denen weitere Interventionen zum Erreichen eines adäquaten MAP erforderlich sind. Der G-BA hat für diese Patienten eine optimierte Standardtherapie, die in mindestens 2 Vasopressoren, einer adäquaten Flüssigkeitstherapie und einer antibiotischen Therapie besteht, als zVT bestimmt, wobei Placebo für den Vergleich mit der Intervention LJPC-501 herangezogen werden kann.

Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von LJPC-501 werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Zur Nutzenkategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor. Das Verzerrungspotential wird auf Endpunktebene als niedrig eingestuft und auf Studienebene für die relevante Teilpopulation ebenfalls als niedrig. Tatsächlich konnten die Patienten der Teilpopulation nicht nach dem vom G-BA im Nachhinein festgelegten Merkmal stratifiziert werden. Insgesamt ist die Größe der Teilpopulation jedoch vergleichbar ebenso wie die meisten krankheitsspezifischen Merkmale zu Baseline. Es gibt nur wenige Merkmale, die sich nach der Bestimmung der Teilpopulation zu Baseline zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden.

Das Dosierungsschema von LJPC-501 in der ATHOS-3-Studie unterscheidet sich während der ersten drei Stunden dahingehend von der zulassungskonformen Anwendung, dass eine Höchstdosis von bis zu 200 ng/kg/min in der Studie erlaubt war. Bezogen auf die für Nutzenbewertung maßgebliche Teilpopulation haben 18,4 % der Patienten während der ersten drei Behandlungsstunden LJPC-501 eine höhere Dosierung als zugelassen erhalten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Da der Anteil derjenigen Patienten, denen LJPC-501 in Dosen außerhalb der Zulassung verabreicht wurde, vergleichsweise klein ist, wird nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen. Der Prozentsatz derjenigen Patienten, die während der ersten drei Stunden zulassungskonform mit LJPC-501 behandelt wurden, liegt über 80 %, sodass mindestens 80 % der Patienten das Einschlusskriterium bezüglich der Dosis der Prüfintervention gemäß IQWiG erfüllt haben [68]. Das Behandlungsschema von LJPC-501 nach Abschluss der ersten drei Stunden weicht nicht von der Zulassung ab. Das bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie eingesetzte LJPC-501-Dosierungsschema wird als hinreichende Annäherung an die zulassungskonforme Dosierung eingestuft.

Der Nutzen und das Ausmaß des Zusatznutzens von LJPC-501 werden aus den Ergebnissen für die maßgebliche Teilpopulation der Studie ATHOS-3 abgeleitet. Aus einer Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit lässt sich bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Effekts regelhaft ein Hinweis ableiten. Große Effekte oder die Betrachtung von Surrogatendpunkten können die qualitative Ergebnissicherheit erhöhen bzw. erniedrigen. Bei einer Studie mit statistisch signifikantem Effekt ist maximal ein Hinweis möglich und nur im Ausnahmefall ein

Beleg, vorausgesetzt, die für einen Beleg geforderten Bedingungen und besonderen Anforderungen sind erfüllt [68].

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der vorgelegten Auswertungen der relevanten Teilpopulation als hoch eingeschätzt und die Aussagesicherheit der Ergebnisse wird endpunktübergreifend als Hinweis eingestuft.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Ergebnisse werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie Verträglichkeit unterteilt und die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von LJPC-501 nach den vorgegebenen Kriterien bewertet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts der relevanten Teilpopulation der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie ATHOS-3 herangezogen.

Anwendungsgebiet und ungedeckter medizinischer Bedarf

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 [4].

Der septische, anaphylaktische (anaphylaktoide) und neurogene Schock stellen Subtypen des distributiven Schocks dar und der septische Schock ist dabei die mit Abstand häufigste Form [3, 124]. Diese Unterteilung wurde von der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Schock“ der Sektion Wissenschaft und Forschung der DIVI verbindlich erarbeitet [125]. Ein refraktärer, anaphylaktischer Schock ist sehr selten und oftmals fatal [126]. Allen Untergruppen des Verteilungsschocks gemeinsam ist eine relative Hypovolämie infolge einer pathologischen Umverteilung des absoluten intravasalen Volumens bei normalem oder gesteigertem Herzzeitvolumen [3]. Bei dem distributiven Schock handelt es sich somit um eine Umverteilungsstörung des zirkulierenden Blutvolumens, worauf der Körper, soweit möglich, zunächst kompensatorisch mit einer Erhöhung des Herzzeitvolumens reagiert [125]. Charakteristische Kennzeichen eines distributiven Schocks sind eine Hypoperfusion bedingt durch ein Versagen der glatten Gefäßmuskulatur angemessen zu kontrahieren, und eine unzureichende Reaktion auf Vasopressoren aufgrund einer verminderten Ansprechbarkeit gegenüber Katecholaminen [124].

In einer Notfallsituation, in der LJPC-501 zum Einsatz kommt, hat neben den üblichen Notfallmaßnahmen die Stabilisierung des Kreislaufs oberste Priorität, um eine Minderversorgung von Geweben mit Sauerstoff sowie eine Anreicherung toxischer Stoffwechselprodukte und damit einhergehend schwerer Organschäden bis hin zum Organversagen zu verhindern. In einer derartig lebensbedrohlichen Notfallsituation ist es zunächst irrelevant, ob die Ätiologie des distributiven Schocks septisch, anaphylaktisch oder neurogen ist. Die Subgruppenanalysen der ATHOS-3-Studie zeigen, dass LJPC-501 den Blutdruck effektiv bei etwa zwei Drittel der Patienten innerhalb von drei Stunden anhebt und zwar unabhängig davon, ob es sich um einen vermutlich septischen oder nicht septischen Schock handelt. Der Interaktionstest ist auch bei Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben bis zum Studientag 28 nicht signifikant (siehe Tabelle 4-92). Daher hat die Ätiologie des distributiven Schocks keinen nachweisbaren Einfluss auf die Wirksamkeit von LJPC-501 [20]. Angiotensin II ist neben Adrenalin, Noradrenalin und Vasopressin eines der vier vasokonstriktorisch aktiven Hormone, die im Schockzustand endogen ausgeschüttet werden, um den Blutdruck aufrecht zu erhalten. LJPC-501 ist mit dem menschlichen Hormon identisch [24]. Daher erscheint es biologisch nicht plausibel, dass sich die Wirksamkeit oder Sicherheit von Angiotensin II bei vasodilatorischem Schock abhängig von dessen Ätiologie unterscheidet. Aus vorgenannten Gründen werden aus den Ergebnissen der ATHOS-3-Studie Aussagen zum Nutzen und Ausmaß des Zusatznutzens von LJPC-501 für die Population bezogen auf die vom G-BA bestimmte zVT der Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet Katecholamin-refraktärer, distributiver Schock abgeleitet und die Schocksubtypen werden bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht getrennt betrachtet.

Der vasodilatatorische bzw. distributive Schock ist die häufigste Schockform im Intensivbereich und nach wie vor mit einer sehr hohen Sterblichkeit verbunden [6, 29]. Bei dem Katecholamin-refraktärem Schock ist die Sterblichkeit besonders hoch und mehr als die Hälfte der Patienten versterben bereits im Krankenhaus, meist an einem Multiorganversagen [6]. Dieser Prozentsatz kann auf einen Extremwert von bis zu 94 % ansteigen, wenn die Patienten sehr hohe Katecholamin-Dosen benötigen [11]. Damit zählt diese Diagnose nach wie vor auch in hochentwickelten Ländern zu den Erkrankungen mit der höchsten Sterblichkeitsrate. Bei Fortschreiten der Erkrankung kann es zum dauerhaften Versagen einzelner oder auch mehrerer Organsysteme kommen. Nach den Ergebnissen einer aktuellen Untersuchung basierend auf Daten einer deutschen Krankenkasse ist die Sterblichkeit bei den Überlebenden eines septischen Schocks auch fünf Jahre danach noch um das 2,03-fache erhöht, wenn zum Vergleich ein ähnliches Kollektiv (1:1 Matching) aus Intensivpatienten ohne infektiöse Erkrankungen herangezogen wird. Zudem ist das Risiko, dass innerhalb eines Jahres mindestens eine neue Diagnose gestellt und der Patient einer höheren Pflegestufe zugeteilt wird, um das 7,4- bzw. 7,49-Fache erhöht [127]. Viele Patienten, die eine (schwere) Sepsis überlebt haben, sind anschließend nicht nur körperlich, sondern auch nachhaltig kognitiv und in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Die vielfältigen Folgekomplikationen einer (schweren) Sepsis werden unter dem Begriff Post-Sepsis-Syndrom zusammengefasst [128]. Demnach handelt es sich bei dem Katecholamin-refraktären Schock um eine außerordentlich schwerwiegende, unmittelbar lebensbedrohliche Erkrankung, die bei den Überlebenden mit langfristigen körperlichen, psychischen und kognitiven Behinderungen einhergeht. Das gegenständliche Anwendungsgebiet stellt einen schwerwiegenden Notfall mit einer sehr hohen Mortalitätsrate dar. Insofern besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und sicheren Therapien, um den Verlauf dieser lebensbedrohlichen und organschädigenden Erkrankung positiv zu beeinflussen.

Eine angemessene Flüssigkeitstherapie ist bei Patienten mit distributivem Schock der Standard und bei fortbestehender Hypotonie stellt Noradrenalin weltweit das Mittel der ersten Wahl dar [29]. Da eine unbehandelte oder auch andauernde Hypotonie entscheidend dazu beiträgt, dass Organe versagen, ist bei refraktärem Schock eines der zentralen Therapieziele, einen adäquaten MAP wieder herzustellen und aufrecht zu erhalten [6]. Hohe Vasopressor-Dosen sind bei kritisch Kranken ein starker Prädiktor dafür, kurzfristig an der Erkrankung zu versterben. Die hohe Sterblichkeit bei diesen Patienten spiegelt einerseits die Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und andererseits potenziell schädliche Vasopressor-Wirkungen wider [6]. Dazu zählen u. a. Kardiotoxizität, Mesenterialschämie und Tachyarrhythmien [29]. Daher wird der frühere Einsatz von Vasopressor-Kombinationen, Nicht-Katecholamine eingeschlossen, zunehmend empfohlen mit dem Ziel, einerseits Katecholamine einzusparen und andererseits die komplementären Wirkmechanismen zu nutzen [6, 29].

Während der letzten drei Jahrzehnte ist innerhalb der Europäischen Union (EU) kein neuer Vasopressor zugelassen worden (ausgenommen Argipressin als synthetisches Vasopressin im Jahre 2015) [1]. In Anbetracht der weiterhin äußerst hohen Sterblichkeit der Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet und der gravierenden Folgen einer fortbestehenden Hypotonie (siehe auch Abschnitt 4.5.4) besteht ein hoher bislang ungedeckter Bedarf an

vasoaktiven Arzneimitteln, die den Blutdruck effektiv erhöhen, wenn bereits alle anderen Therapieoptionen ausgeschöpft sind, auch um potenziell schädliche Katecholamine einzusparen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Studienpopulation und Gesundheitssysteme

An der ATHOS-3-Studie haben Erwachsene mit Katecholamin-refraktärem, distributiven High-Output-Schock teilgenommen, die mehr als 0,2 µg/kg/min Noradrenalin, ausgedrückt als Äquivalenzdosis, benötigten, um einen MAP zwischen 55 und 70 mmHg zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten, vorzugsweise mindestens 65 mmHg. Voraussetzung für die Teilnahme war weiterhin, dass die Patienten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt waren und die Vasopressor-Therapie zuvor optimiert worden war. Die Patienten sollten medizinisch bestmöglich betreut werden [18].

Der Großteil der Studienteilnehmer war weiß, was dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Die Studie fand hauptsächlich in Zentren in den USA statt [18]. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt, unterscheiden sich die Gesundheits- und Krankenhaussysteme zwar zwischen Europa und den USA, bezogen auf Deutschland und die USA kann jedoch insgesamt von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden. Auch innerhalb Deutschlands gibt es regionale Unterschiede hinsichtlich der Versorgungsstandards, z. B. der Zahl der Intensivbetten pro 100.000 Einwohner, der Krankenhaussterblichkeit nach Größe der Krankenhäuser [89, 94], die durch die multinationale ATHOS-3-Studie abgebildet werden. Die Gesamtmortalität in der ATHOS-3-Studie ist in einer Größenordnung, wie sie auch in Deutschland bei Patienten mit septischem Schock berichtet wird. Dies spricht gegen grundsätzliche, länderspezifische Unterschiede bezüglich der Versorgungsstandards.

Es besteht weiterhin in Fachkreisen kein Konsens, wie ein refraktärer, distributiver Schock und eine Hochdosis-Vasopressor-Therapie definiert sind [5-7]. Es werden verschiedene Definitionen vorgeschlagen, wie z. B. Nichterreichen eines zuvor festgelegten MAPs trotz Vasopressor-Therapie, Erfordernis eines Notfall-Vasopressors oder hohe Vasopressor-Dosen [6]. In klinischen Studien werden unterschiedliche Schwellenwerte für die Vasopressor-Behandlung, ausgedrückt als Noradrenalin-Äquivalenzdosis, gewählt. Während in der ATHOS-3-Studie eine Dosis oberhalb von 0,2 µg/kg/min als eines der Kriterien für einen refraktären Verteilungsschock vordefiniert war, wird gelegentlich eine Schwellendosis von 0,5 µg/kg/min eingesetzt. Dieser Schwellenwert ist zweifach höher als der korrespondierende SOFA-Score, der mit einer fast 50 %igen Mortalität einhergeht [5]. Es liegt keine definierte Noradrenalin-Grenzdosis vor, ab der ein zweiter Vasopressor bei Patienten mit septischem Schock zugesetzt werden sollte. Dies wird auch zukünftig nicht möglich sein, da diese Entscheidung anhand klinischer Kriterien (Ansprechen/Versagen der Therapie oder Unverträglichkeit) zu treffen ist [8]. Festzuhalten ist, dass es bezüglich der Noradrenalin-Äquivalenzdosis keinen einheitlichen, allgemein anerkannten Grenzwert gibt, ab dem ein zweiter Vasopressor zugegeben werden sollte.

Die vasoaktive Therapie des septischen Schocks ist auch in Deutschland auf den arteriellen Zieldruck (≥ 65 mmHg) ausgerichtet und nicht auf die Noradrenalin-Äquivalenzdosis [9]. Gemäß einer deutschen Fachinformation liegt eine Katecholamin-refraktäre Hypotonie dann vor, wenn trotz adäquater Volumentherapie und Einsatz von Katecholaminen der mittlere arterielle Blutdruck nicht auf Werte im Zielbereich (65-75 mmHg bei Intensivpatienten) stabilisiert werden kann [1]. Auch die europäische Gesellschaft für Intensivmedizin empfiehlt bei Kreislaufchock einen anfänglichen arteriellen Zieldruck von mindestens 65 mmHg bei gleichzeitiger individueller Anpassung des Zieldrucks [129]. Da die negativen Folgen hoher Noradrenalin-Äquivalenzdosen gerade in den hier relevanten Fachkreisen bekannt sind, und die Behandlung auch in Deutschland gemäß Leitlinien auf den MAP ausgerichtet ist, wird davon ausgegangen, dass die Studienpopulation der ATHOS-3 für Deutschland repräsentativ ist.

Therapie bei refraktärem Verteilungsschock

Zur Standardtherapie bei Sepsis bzw. septischem Schock zählen eine rasche antimikrobielle Therapie, eine Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren sowie eine frühe Fokussanierung [9, 57, 103]. Diese Grundprinzipien gelten weltweit und finden sich dementsprechend auch in der deutschen S3-Leitlinie wieder [9]. Diese Grundprinzipien wurden auch in der ATHOS-3-Studie umgesetzt. Die Patienten der relevanten Teilpopulation wiesen zu Studienbeginn einen zentralvenösen Druck von durchschnittlich 13,1 mmHg (SD 4,73) auf [20]. Daher ist davon auszugehen, dass die Studienteilnehmer ausreichend mit Flüssigkeit versorgt worden sind, wie dies bereits durch das Studienprotokoll vorgegeben war (mindestens 25 ml/kg Flüssigkeit während der letzten 24 Stunden und ausgeglichener Flüssigkeitshaushalt nach Einschätzung des behandelnden Arztes). Da es sich bei der Sepsis und dem septischen Schock definitionsgemäß immer um eine schwere, lebensbedrohliche Erkrankung handelt, war die Antibiose bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie mit Sepsis sicherlich optimal und an der jeweiligen, lokalen Resistenzsituation ausgerichtet, wie dies seit vielen Jahren Standard ist. Mehr als 65 % aller Teilnehmer der ATHOS-3-Studie erhielten zum Zeitpunkt Baseline Glukokortikoide [24]. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie kann bei anders nicht beherrschbarem, septischem Schock Hydrokortison als Reservemedikament eingesetzt werden [9]. In der Gesamtschau wurden die Teilnehmer der ATHOS-3-Studie nach den heute weltweit und auch in Deutschland gültigen Leitlinien begleitend behandelt. Hinsichtlich der antimikrobiellen Therapie kann angesichts der besonderen Schwere der Erkrankung davon ausgegangen werden, dass weltweit und auch in der ATHOS-3-Studie Breitspektrum-Antibiotika zur empirischen Therapie eingesetzt werden bzw. wurden.

Bei insgesamt 37,1 % der Patienten der Teilpopulation lag der Baseline-MAP unter 65 mmHg [20]. Dies ist nicht gleichbedeutend damit, dass die Vorbehandlung mit Vasopressoren bei diesen Studienteilnehmern nicht optimal gewesen wäre. Der refraktäre, vasodilatorische Schock ist durch eine verminderte Gefäßreaktion auf Katecholamine gekennzeichnet [6].

Bei septischem Schock gilt leitlinienübergreifend die Empfehlung, dass Noradrenalin der Vasopressor der ersten Wahl ist und Vasopressin oder Epinephrin (Adrenalin) ergänzt werden,

wenn mit Noradrenalin allein kein ausreichender Blutdruck erzielt werden kann [9, 10]. Beide Empfehlungen wurden in der deutschen S3-Leitlinie übereinstimmend mit einem Konsens von 100 % übernommen [9]. Alle Patienten der relevanten Teilpopulation der ATHOS-3-Studie waren leitlinienkonform mit zwei Vasopressoren vorbehandelt (Noradrenalin und die Mehrzahl mit Vasopressin) [20]. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten sollen Noradrenalin und/oder Vasopressin eingesetzt werden, wenn ein Vasopressor indiziert ist. Grundlage dieser Empfehlung sind die Ergebnisse von zwei Meta-Analysen, die zeigen, dass nicht-katecholaminerge Vasopressoren bei Patienten mit vasoplegischem Schock das Überleben verbessern können [108]. Dies bedeutet, dass Vasopressin bei solchen Patienten bereits zur Erstlinientherapie eingesetzt werden kann. Da die deutsche S3-Leitlinie den deutschen Versorgungskontext bestmöglich widerspiegelt, stellt die Kombination aus Noradrenalin und Vasopressin eine bei refraktärem, distributivem (septischen) Schock angemessene vasoaktive Therapie dar.

Mit Argipressin steht in Deutschland ein synthetisches Vasopressinpräparat zur Behandlung von septischen Schockzuständen zur Verfügung [1]. Argipressin ist in Deutschland nicht bei anderen Typen des Verteilungsschocks zugelassen. Es ist nicht ausgeschlossen, dass in der ATHOS-3-Studie Argipressin auch bei anderen Typen des Verteilungsschock eingesetzt wurde (93 %, 99,6 % bzw. 19,2 % erhielten Vasopressin zum Zeitpunkt Baseline sowie drei bzw. 48 Stunden). Vierzehn Prozent der Patienten der relevanten Teilpopulation hatten nachweislich keinen septischen Schock und von diesen kam bei weiteren 4,8 % ein septischer Schock infrage [20]. Somit sind mindestens 86 % der Studienteilnehmer zulassungskonform mit Vasopressin behandelt worden. Der Prozentsatz ist vermutlich noch höher, da bei einem Teil der Patienten die Verdachtsdiagnose Sepsis vorlag. Dieser Prozentsatz liegt deutlich über 80 %, sodass mindestens 80 % der Patienten das Einschlusskriterium bezüglich der Vergleichsintervention bezogen auf Vasopressin gemäß IQWiG erfüllt haben [68].

Nach einer Untersuchung bei Intensivmedizinern im Jahr 2018 werden Vasopressin und seine Analoga in Deutschland nur zurückhaltend eingesetzt [51]. Belastbare Daten, wie häufig Vasopressin in Deutschland bei dem relevanten Subkollektiv aus Patienten mit Katecholamin-refraktärem, distributivem Schock tatsächlich eingesetzt wird, liegen allerdings nicht vor. Es muss jedoch davon ausgegangen werden, dass den in Deutschland tätigen Intensivmedizinern die relevanten Leitlinien bekannt sind und Vasopressin auch in Deutschland zunehmend bei refraktären Schockzuständen verschrieben wird, zumal Adrenalin, wenn es als zweiter Vasopressor eingesetzt wird, dieselbe Toxizität wie die Erstlinientherapie Noradrenalin aufweist. Dies deckt sich mit einer Aussage von Rehberg (2018; Universitätsklinikum Lübeck), dass der kombinierte Einsatz von Noradrenalin und Vasopressin bei vasoplegischem Schock nach kardiochirurgischen Eingriffen mittlerweile gängige Praxis ist [35]. Beim anaphylaktischen Schock ist Adrenalin das Mittel der ersten Wahl [35] und wird in Deutschland zur Akuttherapie empfohlen. In lebensbedrohlichen Situationen oder bei Intensivpatienten können gemäß der deutschen S3-Leitlinie Dopamin, Noradrenalin oder Vasopressin eingesetzt werden [109]. Bei distributivem Schock sind Katecholamine Mittel der Wahl zur Stabilisierung des Blutdrucks. Nach dem „Lehrbuch für präklinische Notfallmedizin“ soll bei Patienten mit neurogenem Schock Adrenalin zugegeben werden, wenn mit Noradrenalin allein keine ausreichende

Blutdruckstabilisierung erreicht wird [125]. Dementsprechend ist die Behandlung mit mindestens zwei Vasopressoren auch beim refraktären anaphylaktischen und neurogenen Schock sachgerecht und angemessen.

Nach den Ergebnissen eines systematischen Reviews in Verbindung mit einer Meta-analyse ist Noradrenalin bei septischem Schock mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden verglichen mit Dopamin. Für den Vergleich zwischen Noradrenalin und Adrenalin, Phenylephrin oder Vasopressin/Terlipressin ergeben sich demgegenüber keine Überlebensvorteile zugunsten eines Vasopressors [30]. Dopamin wurde in der ATHOS-3-Studie praktisch nicht eingesetzt [20]. Selbst unter der Annahme, dass Vasopressin in Deutschland auch heutzutage weniger häufig verschrieben werden sollte als beispielsweise in den USA, hätte dies vermutlich auf die Sterblichkeit als „härtesten“ klinischen Endpunkt keinen Einfluss.

Während der ersten drei Stunden der Behandlung sollten die Standard-Vasopressoren protokollgemäß möglichst unverändert beibehalten werden, bei Bedarf war eine Anpassung jedoch jederzeit möglich. Dies war bei 47 Patienten der Placebogruppe der Fall, von denen 74,5 % nicht den gewünschten arteriellen Zieldruck erreichten. Demgemäß wurde bei den meisten Patienten eine Anpassung der Standardtherapie nicht vorgenommen und die Mehrzahl derjenigen Patienten, bei denen die Dosis erhöht wurde, sprach darauf nicht an. Nur drei der 12 Patienten, die darauf ansprachen, überlebten bis zum Studientag 28 [51]. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden protokollgemäß während der ersten drei Infusionsstunden angemessen vasopressorisch behandelt. In Anbetracht der besonderen Schwere der Erkrankung und der bekanntermaßen gravierenden Folgen einer fortbestehenden Hypotonie bis hin zum Versagen einzelner oder schlimmstenfalls aller Organe (siehe Abschnitt 4.5.4) wäre jede andere Vorgehensweise medizinisch nicht zu rechtfertigen.

Bei einigen Patienten ist zur Stabilisierung des Blutdrucks ein dritter Vasopressor erforderlich [104], was auch in der ATHOS-3-Studie bei einem Teil der Patienten der Fall war. Etwa 19,7 % der Patienten der relevanten Teilpopulation erhielten zum Zeitpunkt Baseline Phenylephrin und dieser Prozentsatz liegt damit unterhalb des seitens des IQWiGs festgelegten Grenzwerts von 80 % in Bezug auf die Vergleichstherapie [68]. Phenylephrin ist in Deutschland bei Schock zwar nicht zugelassen (Indikation: Behandlung von Hypotonie bei Spinal-, Epidural- oder Vollanästhesie), wird jedoch laut deutscher Fachinformation häufig in der Intensivmedizin bei Patienten mit Hypotonie und Schock verwendet [110]. Demnach spiegelt der Einsatz von Phenylephrin bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie den Versorgungsalltag in deutschen Notfallambulanzen und Intensivstationen wider. In einer lebensbedrohlichen Notfallsituation ist es medizinisch gerechtfertigt oder sogar notwendig, alle verfügbaren Therapieoptionen auszuschöpfen und notfalls auch Medikamente außerhalb der Zulassung einzusetzen.

Bei den europäischen Teilnehmern der ATHOS-3-Studie war die mittlere Noradrenalin-Äquivalenzdosis zum Zeitpunkt Baseline höher als bei den Patienten aus den USA, woher der Großteil der Patienten stammte (0,65 vs. 0,45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) [57]. Bei der relevanten Teilpopulation betrug die mittlere Noradrenalin-Äquivalenzdosis sechs Stunden vor der Randomisierung 0,52 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (SD 0,353) [20] und liegt somit näher bei dem Durchschnittsverbrauch der europäischen Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Ansprechrates (MAP-

Responder) und 28-Tage-Mortalität liegen keine Hinweise für eine Interaktion in Abhängigkeit von der Baseline-Noradrenalin-Äquivalenzdosis ($<0,5$ bzw. $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) vor (siehe Tabelle 4-91). Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass die möglichen Unterschiede hinsichtlich der Noradrenalin-Äquivalenzdosen zwischen Deutschland und den Studienteilnehmern klinisch relevant sind.

Die Fachinformation eines in Deutschland zugelassenen Hochdosis-Noradrenalinpräparates, welches zur fortlaufenden Behandlung von Notfällen mit zu niedrigem Blutdruck angezeigt ist, empfiehlt eine Anfangsdosis zwischen 0,05 und 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und Erhaltungsdosen zwischen 0,05 und 1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [130]. Dies deutet darauf hin, dass die zur Blutdrucksteigerung erforderlichen Katecholamindosen individuell stark variieren. Da es keinen einheitlichen Grenzwert hinsichtlich der Katecholamin-Höchstdosis gibt und die vasoaktive Therapie stets patientenindividuell nach dem klinischen Bild erfolgt [8], liegt es im Ermessen des behandelnden Arztes oder gegebenenfalls institutseigener Protokolle bis zu welcher Noradrenalin- oder Katecholamindosis der jeweilige Patient titriert wird. Daher sprechen die in der ATHOS-3-Studie gegebenenfalls niedrigeren Katecholamin-Äquivalenzdosen nicht gegen eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung

Die Behandlung mit mindestens zwei Vasopressoren ist bei Katecholamin-refraktärer Hypotension bei Patienten mit einem Verteilungsschock internationaler Standard und spiegelt daher auch den deutschen Versorgungskontext wider. Es wird hinsichtlich der Therapie mit konventionellen Vasopressoren von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die vasoaktive Therapie wird auch in Deutschland patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes / Krankenhauses eingesetzt [89]. Die ATHOS-3-Studie bildet diese regionalen Unterschiede gut ab. Darüber hinaus erfolgt die Vasopressor-Behandlung bei den kritisch Kranken im gegenständlichen Anwendungsgebiet stets patientenindividuell und ausgerichtet auf den MAP und/oder die Verträglichkeit, sodass eine bei einem Großteil der Patienten einsetzbare Standardtherapie im eigentlichen Sinne nicht existiert, allenfalls hinsichtlich der Art der Vasopressoren bzw. Kombinationen, die durch die Leitlinien einheitlich festgelegt sind.

Die ATHOS-3-Studie hat ausschließlich in hoch entwickelten Ländern mit guter medizinischer Versorgung stattgefunden und es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass es sich bei der gegenständlichen Indikation um Notfallpatienten handelt, die sicherlich weltweit individuell bestmöglich u. U. auch unter Einsatz von Off-Label-Medikationen behandelt werden, je nachdem, wie kritisch ihr Zustand ist.

Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse und Herleitung des Zusatznutzens

Das Verzerrungspotential der ATHOS-3-Studie wird endpunktübergreifend sowohl für die vom G-BA bestimmte Teilpopulation als auch die Gesamtpopulation als niedrig eingeschätzt. Dies trifft gleichermaßen auf alle patientenrelevanten Endpunkte zu.

Falls nicht anders angegeben, beziehen sich alle nachfolgend dargestellten Ergebnisse auf die relevante Teilpopulation aus Patienten, die zu Baseline mindestens zwei Vasopressoren erhalten haben, und die mITT-Analysen. Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens einmalig mit dem Prüfpräparat behandelt worden sind.

Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt 7-Tage-Mortalität wird bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die 28-Tage-Mortalität als entscheidend eingestuft wird und sich aus der 7-Tage-Mortalität für sich betrachtet keine Nutzensaussagen ableiten lassen.

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. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen und der ITT-Auswertung sind der Primäranalyse zwar gleichgerichtet, sind jedoch nicht zum Niveau von $p<0,05$ signifikant. Bei Betrachtung der ITT-Population beträgt das HR für den Endpunkt Gesamtüberleben nach 28 Tagen 0,737 [95 % KI 0,520, 1,042] zum Vorteil von LJPC-501, das Signifikanzniveau wird nicht erreicht ($p=0,0832$).

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. Patienten, die auf LJPC-501 ansprechen (Responder) haben somit eine deutlich verringerte Mortalität im Vergleich zu Patienten, die nicht auf LJPC-501 ansprechen. In der Placebogruppe zeigt sich kein Unterschied zwischen den Respondern und Non-Respondern.

Ansprechrates (MAP-Responder)

Der Endpunkt MAP-Responder wird als Surrogat für die Mortalität bei der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, wird allerdings nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da der Endpunkt gleichzeitig als Morbiditätsendpunkt beschrieben wird (siehe Abschnitt 4.5.4).

Die Ansprechrate bezogen auf den MAP (bei Erhalt der Noradrenalin-Äquivalenzdosis) zum Zeitpunkt drei Stunden relativ zum Behandlungsbeginn ist bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe etwa dreimal so hoch wie bei den Patienten der Placebogruppe (66,7 % vs. 22,6 %). Die Primäranalyse (mITT) zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Vergleichstherapie (OR 7,10 [95 % KI 3,84, 13,1]; $p=4.07 \times 10^{-10}$). Bezogen auf den reziproken Wert (OR 0,143 [95 % KI 0,08, 0,260]) ergibt sich ein dramatischer Behandlungseffekt von LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Das hochsignifikante Ergebnis der Primäranalyse zugunsten von LJPC-501 wird über alle Sensitivitätsanalysen hinweg bestätigt und zeigt die Robustheit der Ergebnisse.

Klinische Bewertung und Zusammenfassung: Mortalität

In der ATHOS-3-Studie (mITT) zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie, der sich in konsistent gleichgerichteten Trends bei den Sensitivitätsanalysen widerspiegelt.

Auf Anraten der „Scientific Advice Working Group“ der EMA wurde die Mortalität nachträglich bei denjenigen Patienten untersucht, deren Noradrenalin-Äquivalenzdosis innerhalb von 24 Stunden um mindestens die Hälfte reduziert werden konnte. Dies war bei 70,2 % der Patienten der LJPC-501-Gruppe und 49,6 % der Patienten der Standardtherapiegruppe möglich (Gesamtpopulation) [51]. Bei diesen, mit LJPC-501 behandelten Patienten war die 28-Tage-Mortalität um mehr als die Hälfte niedriger im Vergleich zu denjenigen Patienten, bei denen die Katecholamindosis nicht halbiert werden konnte (OR 0,330 [95 % KI 0,201, 0,543, $p=0,0000$]). Bei den Patienten der Placebogruppe war der Effekt gleichgerichtet (MAA-Supplement Tabelle 12.3.1 und 13.3.1) [32]. In Anbetracht der bekannten Toxizität und damit einhergehenden Mortalität hoher Katecholamin-/Vasopressor-Dosen (siehe Abschnitt 4.5.4) kann der erhebliche Vasopressor-Einspareffekt unter Behandlung mit LJPC-501 den beobachteten Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 plausibel erklären.

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)**, zeigt sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (siehe Abschnitt Subgruppenanalysen) und gegenüber den Non-Respondern. Das Ausmaß ist gemäß der Schwellenwerte des IQWiGs als **erheblich** zu bewerten und unterstreicht die Ergebnisse, die in der Gesamtpopulation zu verzeichnen sind.

In der ATHOS-3-Studie ist die Ansprechrate bezogen auf den Anteil derjenigen Patienten, die den vordefinierten Ziel-MAP ohne Erhöhung der Dosis der Standard-Vasopressoren nach dreistündiger Infusion erreichen, über alle Analysen hinweg hoch signifikant höher als bei den Patienten der Standardtherapiegruppe.

Es liegen keine formalen Validierungsstudien für den Surrogatendpunkt Ansprechrate (MAP-Responder) vor (Abschnitt 4.5.4), allerdings deutliche Hinweise darauf, dass sowohl der MAP als auch die Noradrenalin-Äquivalenzdosis starke Prädiktoren für die Sterblichkeit sind. Der Endpunkt wird grundsätzlich als valides Surrogat eingeschätzt, ist aber im gegenständlichen Anwendungsgebiet und insbesondere in der vorliegenden Operationalisierung nicht validiert. Der Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der Vergleichstherapie ist daher für die Nutzenkategorie **Mortalität bezogen auf das Surrogat MAP-Ansprechrate** nicht bewertbar. Es sind für den vorliegenden Endpunkt **keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen** ableitbar.

Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten MAP-Ansprechrate, Änderung der SOFA-Scores, Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis, Dauer der künstlichen Beatmung, Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivstation bzw. dem Krankenhaus sowie Dauer der Nierenersatztherapie bei akut dialysepflichtig gewordenen Patienten abgeleitet.

Morbidität: Ansprechrate MAP-Responder – Primärer Endpunkt

Bei der Betrachtung des primären Endpunktes „MAP-Ansprechrate“ 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]; $p=4.07 \times 10^{-10}$) und auch die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse (siehe Abbildung 4-3). Die Stabilisierung des Blutdrucks stellt eines der Hauptziele bei der Behandlung von Schockpatienten dar, da sonst eine Durchblutung der Organe nicht mehr gewährleistet ist und Organversagen droht. Aus diesem Grund wird der Endpunkt als patientenrelevant eingeschätzt und ein erheblicher Zusatznutzen basierend auf der hochsignifikanten Verbesserung gegenüber der Standardtherapie abgeleitet.

Betrachtet man die Ergebnisse des Morbiditätsendpunktes MAP-Ansprechrate lässt sich ein Hinweis für einen **erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie** ableiten.

Morbidität: Änderung der SOFA-Scores

Bei Betrachtung des Endpunktes Änderung des kardialen SOFA-Scores zeigt sich ein Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber Placebo, der bei der Sensitivitäts- ($p=0,0197$, van Elteren-Test) nicht aber der Primäranalyse ($p=0,0616$) gemäß SAP zum Niveau von 0,05 signifikant ist (LSM 0,40 [95 % KI -0,02, 0,82], mITT). Hinsichtlich der übrigen SOFA-Endpunkte ergeben sich bei der mITT-Analyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Klinische Bewertung und Zusammenfassung des Endpunkts SOFA-Score

Der SOFA-Score wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet, da der Score die Organdysfunktion bzw. das Organversagen bei Schockpatienten direkt abbildet und daher von unmittelbarer Patientenrelevanz ist. Die Zielgrößenkategorie bezogen auf die SOFA-Endpunkte ist abhängig von der Höhe der Werte. Es besteht ein internationaler Konsens, dass bereits ein Anstieg des SOFA-Gesamtscores um mindestens zwei Punkte lebensbedrohlich ist [9, 10]. Daher wird ein SOFA-Gesamtscore von einem Punkt der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet. Höhere SOFA-Werte werden als schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) eingestuft. Bei dem gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um Schockpatienten, die Katecholamin-refraktär sind, und trotz Gabe anderer verfügbarer gefäßverengender Therapien hypotensiv bleiben. Aufgrund ihres Katecholaminbedarfs weisen diese Patienten unabhängig von der zugrunde liegenden Schockform in der Regel einen kardialen SOFA-Score von 3 oder 4 Punkten (Höchstwert) auf [3]. Dies bedeutet, dass ihre Herzfunktion bereits sehr stark eingeschränkt ist.

Bezogen auf den SOFA-Gesamtscore und die übrigen Subskalen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Inwieweit der relativ geringe Gruppenunterschied (LSM 0,40 Punkte) in Bezug auf den kardialen SOFA-Score zum Zeitpunkt 48 Stunden klinisch relevant ist, ist nicht eindeutig ableitbar. Wie bereits oben angesprochen, wird eine Zunahme des SOFA-Gesamtscores um mindestens zwei Punkte bei einer Gesamtpunktzahl von 24 Punkten bei der Diagnose Sepsis als potentiell lebensbedrohliches Organversagen gewertet und geht selbst bei nicht intensivmedizinisch betreuten Patienten, die an einer Infektion leiden, mit einer erhöhten Sterblichkeit einher [9]. Daher ist nicht auszuschließen, dass bereits geringe Unterschiede prognostisch relevant sind. Nach den Ergebnissen einer prospektiven Kohortenstudie bei spanischen Intensivpatienten mit (schwerer) Sepsis (57,9 % Schock) ist der kardiovaskuläre SOFA-Score an Tag 1 einer der stärksten Prädiktoren für die Krankenhaussterblichkeit und erhöht das Risiko, zu versterben, um das 2,78-Fache (OR [95 % KI 1,37, 5,64]). Jede Zunahme des SOFA-Gesamtscores zwischen Tag 1 und 3 um nur einen Punkt ist mit einem um den Faktor 1,324 [95 % KI 1,13, 1,34] erhöhten Risiko verbunden, noch im Krankenhaus zu versterben [33]. Die positiven Effekte von LJPC-501 auf den kardialen SOFA-Score bieten somit eine plausible Rationale für den gezeigten Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie.

In der Gesamtschau übt LJPC-501 einen positiven Effekt auf die Herzfunktion und den Bedarf an potenziell toxischen Vasopressoren aus, den der SOFA ebenfalls erfasst. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist LJPC-501 der optimierten Standardtherapie hinsichtlich der übrigen, durch das SOFA erfassten Organsysteme gleichwertig, d. h. LJPC-501 hat bei kardioprotektiver Wirkung keinen nachweislich negativen Effekt auf eines der anderen Organe.

Da der Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 bei der Primäranalyse gemäß SAP für den Endpunkt kardialer SOFA-Score nicht signifikant ist, ergeben sich für den Endpunkt Änderung

des SOFA-Scores die Herzfunktion betreffend keine Hinweise für einen größeren Nutzen oder Schaden von LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Davon unbenommen ist, dass bereits geringfügig erhöhte SOFA-Werte prognostisch sehr ungünstig sind und der positive Effekt von LJPC-501 auf die Herzkreislauffunktion im Einklang mit dem beobachteten Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 steht. Auf eine kardioprotektive Wirkung von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie deutet auch die deutlich höhere Rate an Patienten hin, deren Herzfunktion nach 48 Stunden komplett wieder hergestellt ist (CV SOFA = 0 Punkte). Für die Nutzenkategorie **Morbidität bezogen auf den Endpunkt Änderung des SOFA-Scores** ergeben sich **keine Hinweise für einen Zusatznutzen**.

Morbidität: Dauer der künstlichen Beatmung, des ITS- und Krankenhausaufenthalts sowie der Nierenersatztherapie bei akut dialysepflichtig gewordenen Patienten

Dauer der künstlichen Beatmung

Bei dem Endpunkt Zeitraum bis zum Absetzen der künstlichen Beatmung wird der Median in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht und der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht signifikant. Die kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die nach 7 Tagen nicht mehr künstlich beatmet werden mussten, lag mit 27 % bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe etwas höher als in der Placebogruppe mit 22 % (mITT).

Dauer des ITS-Aufenthalts

Bei dem Endpunkt Zeitraum bis zur Entlassung aus der Intensivstation wird der Median in beiden Behandlungsgruppen erreicht und liegt bei 17 [95 % KI 14, 20] bzw. 15 [95 % KI 12, 22] Tagen bei den Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe (mITT). Die kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die sich zum Stichtag 28 Tage nicht mehr auf der Intensivstation befanden, lag mit 41 % bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe geringfügig höher als in der Placebogruppe mit 37 % (mITT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht nicht das Signifikanzniveau.

Dauer des Krankenhausaufenthalts

Bei dem Endpunkt Zeitraum bis zur Entlassung aus der ITS wird der Median in beiden Behandlungsgruppen erreicht und liegt bei 28 [95 % KI 23, nicht erreicht] bzw. 28 [95 % KI 22, nicht erreicht] Tagen bei den Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe (mITT). Die kumulative Inzidenz derjenigen Patienten, die bis zum Stichtag 28 Tage aus dem Krankenhaus entlassen wurden, lag mit 29 % bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe etwas höher als in der Placebogruppe mit 23 % (mITT). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreicht nicht das Signifikanzniveau.

Dauer der Nierenersatztherapie bei akut dialysepflichtigen Patienten

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 $p=0,0036$ hochsignifikant.

Klinische Bewertung und Zusammenfassung der Endpunkte Dauer der künstlichen Beatmung, des ITS- und Krankenhausaufenthalts sowie der Nierenersatztherapie bei akut dialysepflichtigen Patienten

Die Endpunkte Dauer der künstlichen Beatmung, Intensivbehandlung und Nierenersatztherapie bei akut dialysepflichtigen Patienten werden der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet. Bei Patienten mit septischem Schock stellt die künstliche Beatmung einen negativen Prädiktor für die Mortalität dar [131, 132] und ist *per se* als schwerwiegender Eingriff mit unter Umständen schweren Folgekomplikationen zu bewerten. Zudem sind eine künstliche Beatmung und eine intensivmedizinische Betreuung für die Patienten körperlich und psychisch sehr belastend. Die teils gravierenden körperlichen, kognitiven und psychischen Folgeschäden werden unter dem Begriff „Post-Intensive Care Syndrome“ zusammengefasst [133]. Ein akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen ist bei Patienten mit vasodilatorischem Schock prognostisch ungünstig. Bei Patienten, die ein akutes Nierenversagen überlebt haben, scheint es einen Zusammenhang zwischen der Langzeitmorbidity und der Schwere der Erkrankung zu geben [12]. Eine Dialyse ist für die Patienten sehr belastend, insbesondere dann, wenn ihr Zustand ohnehin schon kritisch ist. Im Rahmen des mündlichen Beratungsgesprächs hat der G-BA die Endpunkte Notwendigkeit und Dauer von künstlicher Beatmung und Dauer der Intensivbehandlung als patientenrelevant eingestuft [2].

Der Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthalts wird der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet. Ein Krankenhausaufenthalt ist für die Patienten in der Regel belastend. Diese Belastung kann jedoch individuell unterschiedlich groß ausfallen, sodass konservativ von einem nicht schwerwiegenden bzw. nicht schweren Ereignis ausgegangen wird.

Die Nachbeobachtung von 7 Tagen ist für den Endpunkt Dauer bzw. Zeitraum bis zum Absetzen der künstlichen Beatmung anscheinend zu kurz und dementsprechend wird der Median in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Daher ist das Ergebnis schwer interpretierbar, zum Erhebungszeitpunkt nach 7 Tagen deuten sich allerdings keine auffälligen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen an. Um die Endpunkte Dauer der Intensivbehandlung und des stationären Aufenthalts vollständig zu erfassen, wäre eine längere Nachbeobachtung unter Umständen ebenfalls vorteilhaft gewesen.

Ein Nierenversagen verbunden mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie ist ein schwerwiegendes Ereignis. Der Endpunkt Anteil derjenigen Patienten mit akutem Nierenversagen, bei denen die Nierenersatztherapie innerhalb von 7 Tagen abgesetzt werden konnte, wird demgemäß der Endpunktkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet.

Die Fallzahlen der Patienten mit akutem Nierenversagen unterscheiden sich zwischen den Behandlungsgruppen der ATHOS-3-Studie. 32 Patienten (28 %) der LJPC-501-Gruppe hatten ein akutes Nierenversagen im Vergleich zu 45 % der Patienten der Kontrollgruppe. Wird nicht nach dem Merkmal stratifiziert, können sich bei kleinen Fallzahlen die Behandlungsgruppen bei prognostischen Faktoren unterscheiden, sodass die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen nicht gewährleistet ist [68]. Es liegen keine Auswertungen vor, wie viele Patienten nach Beginn der Behandlung und über welchen Zeitraum einer Nierenersatztherapie bedurften. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass LJPC-501 bei Patienten mit akutem Nierenversagen, die einer Nierenersatztherapie bedürfen, im Vergleich zur Standardtherapie den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst. Auch die Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt unten) deuten auf eine Effektmodifikation von LJPC-501 durch das Merkmal akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen hin.

Morbidität: Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase

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 (SD) 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 ($p=0,0000387$). Bei Betrachtung des Zeitraums 3-48 Stunden bezogen auf den Infusionsbeginn zeigt sich, dass die Patienten unter Behandlung mit LJPC-501 geringere Vasopressor-Dosen benötigen als die Patienten der Kontrollgruppe. Dementsprechend war es bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe möglich, die Dosis um etwa den Faktor drei gegenüber der Standardtherapie abzusenken ($-0,06 \pm 0,553$ vs. $-0,02 \pm 0,491$). Diese Unterschiede sind allerdings nicht signifikant.

Klinische Bewertung des Endpunktes Noradrenalin-Äquivalenzdosis

Wie bereits oben für den Endpunkt MAP-Ansprechrage dargelegt, war die Mortalität bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe um 67 % niedriger, deren Noradrenalin-Äquivalenzdosis während der ersten 24 Stunden mindestens halbiert werden konnte, im Vergleich zu Patienten, bei denen dies nicht möglich war (HR 0,330 [95 % KI 0,201, 0,543], $p=0,0000$). Von den Patienten der Kontrollgruppe starben etwa die Hälfte weniger, wenn die Noradrenalin-Äquivalenzdosis nach 24 Stunden um mindestens 50 % niedriger war, verglichen mit dem Infusionsbeginn (HR 0,497 [95 % KI 0,302, 0,818], $p=0,0050$) (MAA-Supplement Tabelle 12.3.1 und 13.3.1) [32]. Nach diesen Ergebnissen ist eine Reduktion der Vasopressor-Dosen von hoher klinischer Relevanz. Weitere Informationen zum Zusammenhang zwischen hohen Katecholamindosen und erhöhter Mortalität finden sich in Abschnitt 4.5.4.

Es ergeben sich für die Endpunkte Dauer der Dialysebehandlung bzw. Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen und Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt Dauer der

Dialysebehandlung bzw. Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen gibt es einen **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie**. Bei der Nutzenkategorie Morbidität für die Endpunkte Anzahl derjenigen Patienten, bei denen die künstliche Beatmung sowie Nierenersatztherapie abgesetzt werden konnten, und Verweildauer auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Vorteil oder Nachteil von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die nachfolgenden Angaben zur ATHOS-3-Studie beziehen sich auf Behandlungs-assoziierte UEs (TEAEs) und jeweils die Safety-Population, d. h., alle Patienten, die mindestens einmalig die Prüfpräparate erhalten haben („as-treated“). Die Safety-Population ist mit dem mITT-Set identisch. Vor Beginn der Behandlung aufgetretene UEs wurden in beiden Behandlungsgruppen nicht erfasst. Jegliches UE sollte protokollgemäß über den Zeitraum beginnend mit der ersten Infusion der Prüfpräparate bis zur letzten Studienvisite (Tag 7-10) erfasst werden. Schwerwiegende UEs und solche von besonderem Interesse sollten bis zum Ende der Nachbeobachtung an Tag 28 berichtet werden. Im Studienverlauf wurden die Studienzentren erneut schriftlich über die jeweiligen Berichtszeiträume aufgeklärt. Abweichend von dem Studienprotokoll berichteten die Studienzentren nach der letzten Visite auch UEs, die die Kriterien schwerwiegend oder von besonderem Interesse nicht erfüllten. Bei der Sicherheitsanalyse wurden vollumfänglich alle im Studienverlauf berichteten UEs berücksichtigt.

Die UEs wurden entsprechend MedDRA in der zum Zeitpunkt der Analyse gültigen Version 18.0 kodiert.

Jegliches UE (Gesamtraten)

Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen im Studienverlauf mindestens ein UE aufgetreten ist, ist bei den Patienten der Kontrollgruppe mit 95,7 % höher als bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe mit einem Prozentsatz von 88,6 %. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen verfehlt bei einem p-Wert von 0,053 jedoch knapp das Signifikanzniveau.

Bei Betrachtung der SOK Herzerkrankungen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie (32,5 % vs. 48,7 %; RR 0,667 [95 % KI 0,48, 0,92]; p=0,015). Bezogen auf den Anteil derjenigen Patienten, bei denen mindestens ein schweres (Grad 3/4) UE innerhalb der SOK Herzerkrankungen aufgetreten ist, ergibt sich ein Trend zum Vorteil von LJPC-501, der jedoch nicht zum Niveau von 0,05 signifikant ist (RR 0,605 [95 % KI 0,36, 1,02]; p=0,074). Übereinstimmend mit diesem Befund ist die Rate schwerwiegender UEs das Herzkreislaufsystem betreffend bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe numerisch niedriger als bei den Patienten der Kontrollgruppe (RR 0,661 [95 % KI 0,39, 1,11]; p=0,144).

Nach Ausschluss toxisch-septischer Ereignisse (MedDRA SMQ) zeigt sich bei dem Endpunkt SOK Gefäßerkrankungen ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie und bei dem Endpunkt Herzerkrankungen ein signifikanter Vorteil

zugunsten von LJPC-501. Da die Gesamtraten als die übergeordnete Kategorie eingestuft werden, werden diese Ergebnisse nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

Bezogen auf den Endpunkt UEs, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, ergeben sich keine über die SOK Herzerkrankungen hinausgehenden signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch bei Betrachtung der einzelnen PTs zeigen sich für diesen Endpunkt keine signifikanten Gruppenunterschiede. Dementsprechend trifft dies auch auf den Endpunkt UEs zu, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm berichtet wurden.

Klinische Bewertung und Zusammenfassung für den Endpunkt signifikante SOK

Hinsichtlich des Endpunkts Herzerkrankungen auf Ebene der SOK zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von LJPC-501. Bei insgesamt 30/56 Patienten (53,6 %) der Placebogruppe und 18/37 Patienten (48,7 %) der LJPC-501-Gruppe, die ein solches Ereignis erlitten haben, waren diese schwerer Ausprägung (Grad 3/4) und bei 29/56 (51,8 %) bzw. 19/37 (51,4 %) schwerwiegend. Vorhofflimmern ist das mit Abstand am häufigsten berichtete kardiale UE, welches bei 10,5 % der Patienten der LJPC-501 aufgetreten ist, jedoch nur bei einem einzigen Patienten (0,9 %) als schwer (Grad 3) eingestuft wurde. Alle übrigen kardialen Einzelereignisse sind bei weniger als 5 % der Patienten der LJPC-501-Gruppe berichtet worden. Bei den Patienten der Kontrollgruppe sind die UEs Vorhofflimmern (12,2 %), Bradykardie (8,7 %), Herzstillstand (7,8 %) und ventrikuläre Tachykardie (6,1 %) bei jeweils mehr als 5 % der Patienten aufgetreten. Bezogen auf die Gesamtrate bewerteten die Prüfer die Herzerkrankungen bei 7,0 % der Patienten der Placebogruppe als schwer (Grad 3) und bei 19,1 % als lebensbedrohlich (Grad 4). Zum Vergleich traf dies auf 4,4 % bzw. 11,4 % der Patienten der LJPC-501-Gruppe zu (Zusatzanalysen Tabelle 14.3.2.3 und 14.3.2.4).

In den Endpunkt SOK Herzerkrankungen gehen sowohl schwere und schwerwiegende als auch nicht schwere UEs ein. Daher wird der **Endpunkt SOK jegliche Herzerkrankung** konservativ der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Nebenwirkungen zugeordnet. Da der seitens des IQWiG vorgegebene Schwellenwert bei der gewählten Zielgrößenkategorie nicht erreicht wird ($KIo > 0,90$), ergibt sich **kein Hinweis für einen größeren oder geringeren Schaden**.

Klinische Bewertung und Zusammenfassung für den Endpunkt signifikantes PT

Im Gruppenvergleich ergeben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von UEs, die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Bei Zugabe eines zusätzlichen Vasopressors in Form von Angiotensin II ist Hypertonie ein zu erwartendes UE. Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen im Studienverlauf mindestens einmalig eine Hypertonie aufgetreten ist, liegt in beiden Gruppen bei etwas über 5 % und der Unterschied ist nicht signifikant.

Hinsichtlich der Endpunkte **PTs** zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere (Grad 3/4) UEs: Gesamtrate und UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Der Anteil derjenigen Patienten, bei denen mindestens ein schweres UE aufgetreten ist, ist in der LJPC-501-Gruppe numerisch niedriger als in der Kontrollgruppe (65,8 % vs. 73,9 %), der Unterschied erreicht jedoch nicht das Signifikanzniveau.

Bezogen auf den Endpunkt schwere UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, ergeben sich weder auf der Ebene der SOKs noch der PTs signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bei Betrachtung der SOK Herzerkrankungen zeigt sich wiederum ein Trend zugunsten von LJPC-501 im Sinne einer Reduktion solcher Ereignisse um 36 % gegenüber der Kontrollgruppe, der Unterschied ist jedoch nicht zum Niveau von $p=0,05$ signifikant (RR 0,605 [95 % KI 0,36, 1,02]; $p=0,074$). Diesem Ergebnis steht eine numerisch höhere Rate an schweren Gefäßerkrankungen bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe gegenüber (RR 1,369 [95 % KI 0,72, 2,60]; $p=0,353$). Auch schwere Infektionen und parasitäre Erkrankungen sind bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe rechnerisch etwas häufiger aufgetreten, hauptsächlich bedingt durch eine höhere Rate an septischem Schock.

Nach Ausschluss toxisch-septischer Ereignisse zeigt sich bei dem Endpunkt schwere Gefäßerkrankungen ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (RR 2,690 [95 % KI 1,09, 6,63]; $p=0,026$). Da die Gesamtrate als die übergeordnete Kategorie eingestuft wird, wird dieses Ergebnis nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

Klinische Bewertung und Zusammenfassung für den Endpunkt schwere (Grad 3/4) UEs

Schwere UEs sind der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen zuzuordnen. Für den Endpunkt **schwere (Grad 3/4) UEs** ergibt sich **kein Hinweis für einen größeren oder geringeren Schaden** von LJPC-501 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwerwiegende UEs: Gesamtrate und UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Bei Betrachtung der Gesamtrate schwerwiegender UEs zeigt sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten von LJPC-501 (RR 0,853 [95 % KI 0,71, 1,02]; $p=0,091$). Der größte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrifft dabei wiederum die SOK Herzerkrankungen (25,2 % Placebo vs. 16,7 % LJPC-501). Hinsichtlich der SOK schwerwiegende Gefäßerkrankungen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (13,0 % Placebo, 13,2 % LJPC-501). Auf Ebene der SOKs und der einzelnen PTs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, ergeben sich für den Endpunkt Häufigkeit schwerwiegender UEs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Klinische Bewertung und Zusammenfassung für den Endpunkt schwerwiegende UEs

Schwerwiegende UEs sind naturgemäß der Zielgrößenkategorie schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen zuzuordnen. Für den Endpunkt **schwerwiegende UEs** zeigen sich **weder geringere noch größere Schadensaspekte im Vergleich der beiden Interventionen.**

Fatale UEs: Gesamtrate und UEs, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Anteil derjenigen Patienten, die infolge eines UEs verstorben sind, ergibt sich ein nicht signifikanter Trend zugunsten der LJPC-501-Gruppe und in der LJPC-501-Gruppe sind etwa 20 % weniger Patienten aufgrund eines UEs verstorben im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 0,807 [95 % KI 0,64, 1,02]; p=0,085). Es ergeben sich auf Ebene der SOKs und PTs für den vorliegenden Endpunkte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Klinische Bewertung und Zusammenfassung für den Endpunkt fatale UEs

Die meisten Patienten sind unabhängig von ihrer Gruppenzuteilung an einem Multiorganversagen gestorben (16,5 % Placebo vs. 14,0 % LJPC-501) gefolgt von Infektionen und parasitären Erkrankungen (12,2 % vs. 14,9 %), dabei vorrangig an einem septischen Schock (7,8 % vs. 10,5 %). Dementsprechend ist der deutliche jedoch nicht signifikante Trend hin zu einer niedrigeren Gesamtrate fataler UEs in der LJPC-501-Gruppe (49,1 % vs. 60,9 %) kaum durch UEs zu erklären, die in Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen (septischer Schock und Multiorganversagen werden der Grunderkrankung zugeschrieben). Hinsichtlich der Rate fataler UEs bezogen auf die SOK Herzerkrankungen zeigt sich ein nicht signifikanter Trend zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber Placebo (12,2 % Placebo vs. 7,0 % LJPC-501). Bei den Patienten der Placebogruppe waren die UEs Herzstillstand (5,2 % vs. 2,6 %), Herz-Atem-Stillstand (2,6 % vs. 1,8 %) und kardiogener Schock (3,5 % vs. 0,9 %) häufiger ursächlich für das fatale Ereignis im Vergleich zur LJPC-501-Gruppe (Zusatzanalysen Tabelle 14.3.3.5).

Da für den Endpunkt **fatale UEs** keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vorliegen, ergeben sich **keine Hinweise für einen niedrigeren oder größeren Schaden** von LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen: Gesamtrate und SOKs sowie PTs, unabhängig von der Ereignisrate

Der Anteil derjenigen Patienten, die die Therapie aufgrund eines UEs vorzeitig beendet haben, ist in der Kontrollgruppe signifikant höher als in der LJPC-501-Gruppe. Das Risiko, ein solches Ereignis zu erleiden, ist bei den mit LJPC-501 behandelten Patienten um 43 % niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe (RR 0,567 [95 % KI 0,34, 0,95]; p=0,037).

Bei Detailbetrachtung der Ergebnisse ist dieser Befund nicht allein durch Ereignisse zu erklären, die in Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen, und das Ergebnis somit verfälschen könnten. Auch nach Ausschluss der MedDRA SMQ toxisch-septischer Schock bleibt der Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie erhalten (RR 0,411

[95 % KI 0,21, 0,79]; $p=0,007$). Therapieabbrüche innerhalb der SOK Infektionen und parasitäre Erkrankungen, insbesondere septischer Schock, sind im Behandlungsarm LJPC-501 häufiger aufgetreten als bei der Kontrollgruppe (7,9 % vs. 4,3 %). Bei den Teilnehmern der LJPC-501-Gruppe ist es etwas weniger häufig zum Therapieabbruch bedingt durch ein Versagen mehrerer Organe gekommen (3,5 % vs. 5,2 %). Die unterschiedliche Gesamtrate an UEs, die zum Therapieabbruch führen, wird hauptsächlich durch die sehr deutliche und hochsignifikante Reduktion an Abbrüchen infolge einer Herzerkrankung um nahezu 85 % im Behandlungsarm LJPC-501 bedingt (RR 0,155 [95 % KI 0,04, 0,67]; $p=0,006$).

Klinische Bewertung und Zusammenfassung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen

Der Endpunkt Therapieabbruch bedingt durch ein UE wird der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Ausgenommen ein Ereignis (LJPC-501) waren alle UEs, die zum Therapieabbruch führten schwer, schwerwiegend oder fatal ($n=32/32$ Placebo, $n=17/18$ Patienten mit Ereignis in der LJPC-501-Gruppe; G-BA Zusatzanalysen: Tabelle 14.3.3.3; G-BA Zusatzanalysen 2: Tabelle 14.3.3.3b). Dies rechtfertigt die Zuordnung des Endpunkts zur Endpunktkategorie schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen. Für den **Endpunkt jegliches UE, das zum Therapieabbruch führt**, ergibt sich ein **Hinweis für einen geringeren Schaden von LJPC-501, dessen Ausmaß gering ist**.

Ausnahmslos alle UEs innerhalb der SOK Herzerkrankungen, die zum Therapieabbruch führten, waren schwer, schwerwiegend oder fatal (G-BA Zusatzanalysen: Tabelle 14.3.3.3; G-BA Zusatzanalysen 2: Tabelle 14.3.3.3b). Der Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund einer UE Herzerkrankung** wird dementsprechend der Zielgrößenkategorie schwere bzw. schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet. Dabei ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen aufgrund eines geringeren Schadens von LJPC-501** gegenüber Placebo bzw. der optimierten Standardtherapie.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UEs in Zusammenhang mit einer Arrhythmie einschließlich QT-Verlängerung sowie Ischämie waren *a priori* als UEs von besonderem Interesse vordefiniert. Es handelt sich dabei um bekannte und zu erwartende Nebenwirkungen der Wirkstoffklasse der Vasopressoren [26].

Bei Betrachtung der Gesamtraten, der SOKs und jedes einzelnen PTs ergeben sich unabhängig von der Ereignisrate im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

Bei jeweils 9 Patienten beider Behandlungsgruppen ist mindestens ein schweres (Grad 3/4), kardiales UE von besonderem Interesse aufgetreten (RR 1,009 [95 % KI 0,42, 2,45]; $p=1,000$). 11 (9,6 %) bzw. 10 Patienten (8,8 %) der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe haben im Studienverlauf mindestens ein schwerwiegendes kardiales UEs entwickelt (RR 0,917 [0,41, 2,07]; $p=1,000$). Davon war nur eines bei einem Patienten der LJPC-501-Gruppe fatal (ventrikuläre Tachykardie).

Jeweils 10 Patienten beider Behandlungsgruppen haben mindestens eine der vorab definierten ischämischen Nebenwirkungen entwickelt (RR 1,009 [95 % KI 0,44, 2,33]; $p=1,000$). Davon

waren 5,2 % bzw. 7,0 % bei den Patienten der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe schwer ausgeprägt (Grad 3/4; $p=0,595$). Bei sechs (5,2 %) bzw. 8 Patienten (7,0 %) der Placebo- bzw. LJPC-501-Gruppe ist mindestens ein schwerwiegendes ischämisches Ereignis von besonderem Interesse aufgetreten ($p=0,5959$), darunter zwei fatale Ereignisse bei jeweils einem Patienten der LJPC-501-Gruppe.

Bei Detailbetrachtung der Ergebnisse treten unter Behandlung mit LJPC-501 zentrale (2,6 % vs. 0,9 %) sowie peripher vaskuläre Ischämien (5,3 % vs. 2,6 %) numerisch häufiger auf als unter Placebo, während es sich bei dem UE ischämische Hepatitis umgekehrt verhält (1,8 % vs. 3,5 %). In Anbetracht der Tatsache, dass derartige Ereignisse nur vereinzelt aufgetreten sind, sind diese Ergebnisse nicht sinnvoll interpretierbar.

Thromboembolische Ereignisse wurden post-hoc ausgewertet, da sich Hinweise auf eine unter Umständen gesteigerte Thromboembolieeigung unter Behandlung mit LJPC-501 ergeben haben. Derartige Ereignisse sind in der ATHOS-3-Studie numerisch häufiger bei den Patienten der LJPC-501- als der Placebogruppe aufgetreten (12,3 % vs. 5,2 %). Dabei handelte es sich bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe mehrheitlich um nicht schwere (5/14 Patienten mit Ereignis, 35,7 %) und nicht schwerwiegende Ereignisse (11/14 Patienten mit Ereignis, 78,6 %).

Klinische Bewertung und Zusammenfassung für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei Betrachtung der vordefinierten UEs von besonderem Interesse zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, weder bezogen auf die Gesamtraten noch SOKs oder einzelnen PTs. Die Analyse der UEs von besonderem Interesse stützt das Ergebnis für den Endpunkt jegliches UE innerhalb der SOK Herzerkrankungen dahingehend, dass die Rate kardialer UEs von besonderem Interesse bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe um 19 % niedriger liegt als bei der optimierten Standardtherapie, jedoch ohne dabei das Signifikanzniveau zu erreichen (RR 0,807 [RR 0,53, 1,23]; $p=0,375$).

Bezogen auf den Endpunkt Gesamtrate ischämischer Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und ein solches Ereignis ist bei jeweils 10 Patienten in beiden Gruppen aufgetreten.

Thromboembolische Ereignisse sind bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe numerisch häufiger aufgetreten als bei den Patienten der Kontrollgruppe.

Die Gesamtraten bezogen auf UEs von besonderem Interesse werden der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung sowohl nicht schwere als auch schwere/schwerwiegende Ereignisse umfasst. Es ergeben sich für den Endpunkt **jegliches UE von besonderem Interesse keine Hinweise für einen größeren oder geringeren Schaden** von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie.

Klinische Betrachtung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt werden folgende Ereignisse mit statistisch signifikant unterschiedlichen Ergebnissen diskutiert:

- Jegliches UE die SOK Herzerkrankungen betreffend sowie jegliches UE innerhalb dieser SOK, das zum Therapieabbruch führt
- PT Delirium
- PT Tiefe Venenthrombose
- Jegliches UE, das zum Therapieabbruch führt

Hinsichtlich der *a priori* definierten UEs von besonderem Interesse und des post-hoc ausgewerteten Endpunkts thromboembolische Ereignisse (p-Wert nachträglich berechnet) ergeben sich weder hinsichtlich der Gesamtraten, der SOKs noch der einzelnen PTs signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Systemorganklasse Herzerkrankungen

Bezogen auf den Endpunkt jegliches kardiale UE ergibt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber Placebo (32,5 % vs. 48,7 %, $p=0,015$) [20]. Die Ergebnisse stehen im Einklang damit, dass schwere kardiovaskuläre Komplikationen (MACE-Plus) bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe weniger häufig aufgetreten sind als bei der Placebogruppe (7,4 % vs. 11,4 %; Gesamtpopulation) [24]. Dies wird ebenfalls durch den Befund gestützt, dass bei deutlich mehr Patienten der relevanten Teilpopulation unter Placebo vs. LJPC-501 eine schwerwiegende Herzerkrankung aufgetreten ist (25,2 % vs. 16,7 %, $p=0,144$). Dies trifft ebenfalls auf fatale Herzerkrankungen zu (12,2 % vs. 7,0 %, $p=0,262$). Auch der Anteil schwerer (Grad 3/4) Herzerkrankungen war in der LJPC-501-Gruppe rechnerisch niedriger (15,8 % vs. 26,1 %, $p=0,074$). Der Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie hinsichtlich des Endpunkts Herzerkrankungen, der sich konsistent über alle Analysen hinweg und unabhängig von der gewählten Operationalisierung zeigt, wird durch eine signifikant und klinisch relevant niedrigere Abbruchrate bedingt durch Herzerkrankungen im LJPC-501-Arm gestützt (1,8 % vs. 11,3 %, $p=0,006$) [20]. Der Endpunkt bildet zwar den Abbruch von Placebo und nicht der Standardtherapie selbst ab, dennoch spiegelt der Endpunkt die Verträglichkeit der Standardtherapie wider. Die höhere Rate an Therapieabbrüchen unter Placebo kann nur durch eine insgesamt schlechtere Verträglichkeit der Standardtherapie im Vergleich zu LJPC-501 plausibel erklärt werden, die durch die anderen jedoch oftmals nicht signifikanten Endpunkte zur Arzneimittelsicherheit zum Vorteil von LJPC-501 gestützt wird.

Zu den häufigsten, schwerwiegenden UEs von Vasopressoren zählen digitale und organische Ischämien den Herzmuskel eingeschlossen, Tachyarrhythmien und Vorhofflimmern [31, 134, 135]. Hohe Vasopressor-Dosen sind mit einer erheblichen Morbidität und Sterblichkeit verbunden [5, 135]. Um dem entgegenzuwirken und bekannte Katecholamin-Nebenwirkungen

abzuschwächen, ist ein Ansatzpunkt bei refraktärem Schock ein Nicht-Katecholamin wie Vasopressin mit komplementärem Wirkmechanismus zuzugeben [136]. Die Leitlinie der „Surviving Sepsis Campaign“ empfiehlt die Zugabe von Vasopressin u. a., um Noradrenalin einzusparen [10]. Für Vasopressin konnte ebenso wie für LJPC-501 ein Einspareffekt hinsichtlich der Noradrenalin-Äquivalenzdosis gezeigt werden [9, 20]. Berechnet über den Zeitraum 0-3 Stunden ist der Unterschied in Bezug auf den Vasopressor-Bedarf (Noradrenalin-Äquivalenzdosis) zum Vorteil von LJPC-501 bei der relevanten Teilpopulation hochsignifikant, erreicht bei Betrachtung des Zeitraums bis 48 Stunden bezogen auf den Infusionsbeginn allerdings nicht das Signifikanzniveau (Zusatzanalysen Tabelle 14.2.4.2.1). Zum Zeitpunkt 48 Stunden lag der kardiale SOFA-Score ausgehend von dem Höchstwert von 4 Punkten (Eignungskriterium) zu Studienbeginn bei 32,5 % der Patienten der LJPC-501-Gruppe bei 0 Punkten im Vergleich zu 18,3 % bei den Patienten der Standardtherapiegruppe, d. h. diese Patienten hatten einen arteriellen Zieldruck von mindestens 70 mmHg erreicht und benötigten keine konventionellen Vasopressoren mehr (es sei denn, die Therapie wurde anschließend wieder eingeleitet) [20]. Eine Reduktion der Katecholamindosis führt zu einer verminderten myokardialen, adrenergen Stimulation und damit einhergehend des myokardialen Sauerstoffbedarfs [31].

Wie oben dargestellt war die Mortalität bei denjenigen Teilnehmern der ATHOS-3-Studie, deren Noradrenalin-Äquivalenzdosis innerhalb von 24 Stunden um mindestens die Hälfte gesenkt werden konnte, deutlich niedriger im Vergleich zu Patienten, bei denen dies nicht möglich war. Auch Herzerkrankungen sind bei denjenigen Patienten weniger häufig aufgetreten, bei denen die Noradrenalin-Äquivalenzdosis frühzeitig um mindestens die Hälfte gesenkt werden konnte (LJPC-501: 34,0 % vs. 40,0 %; Placebo: 31,9 % vs. 48,6 %) (MAA-Supplement Tabelle 12.7.1, 12.7.2, 13.7.1 und 13.7.2).

Der unter LJPC-501 beobachtete Vasopressor-Einspareffekt könnte demnach zu der niedrigeren Rate an Herzerkrankungen gegenüber der Standardtherapie und Therapieabbrüchen bedingt durch eine Herzerkrankung im Vergleich zur Placebo beigetragen haben.

Delirium (PT)

Die Nebenwirkung Delirium ist bei 0,9 % der Patienten der Placebo- und 7,0 % der Patienten der LJPC-501-Gruppe der relevanten Teilpopulation aufgetreten ($p=0,019$) [20]. Dabei handelt es sich ausnahmslos um nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse. Die davon betroffenen Patienten waren zu Studienbeginn auf Basis ihres SOFA-Scores das Nervensystem betreffend neurologisch unauffällig [24]. Bei jeweils sechs Patienten der Gesamtpopulation war bei beiden Behandlungsgruppen ein Delir aus der Krankengeschichte bekannt [18], was als Risikofaktor für ein erneutes Delir gilt [21].

Kritisch Kranke, die intensivmedizinisch betreut werden, entwickeln sehr häufig und aus verschiedensten Gründen wie z. B. Gesundheitsprobleme im Zusammenhang mit der Grunderkrankung, invasiven Eingriffen oder Medikationen ein Delirium [21]. Abhängig von der Studienkohorte erleiden zwischen 30 % bis zu 80 % der intensivstationär behandelten Patienten ein Delir [21-23].

Neben verschiedenen patientenindividuellen, iatrogenen, psychologischen und sozialen Faktoren sowie Akuterkrankungen gelten Sepsis/septischer Schock und eine Hypotonie als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs. Verschiedene, im Intensivbereich eingesetzte Arzneimittel wie z. B. Opiate, Antihistaminika und Furosemid stehen im Verdacht, ein Delirium zu begünstigen. Zudem spielt die oftmals bei Intensivpatienten notwendige Sedierung eine entscheidende Rolle. [21-23]. Nach einem systematischen Review sind Benzodiazepine und Bluttransfusionen die stärksten modifizierbaren Prädiktoren für ein Delir [137].

Pathogenetisch scheint u. a. ein Zusammenhang zwischen einer überschießenden Noradrenalin-Aktivität und dem Auftreten eines hyperaktiven Delirs zu bestehen [21].

Gemäß der deutschen Leitlinie soll bei Intensivpatienten ein Delir-Screening regelmäßig alle 8 Stunden erfolgen. Hierzu sollen vorzugsweise validierte Messinstrumente eingesetzt werden [22], eine Empfehlung, die durch eine aktuelle, internationale Leitlinie bestätigt wird [137]. Der G-BA hat als einen von insgesamt vier Leistungsbereichen zur Erprobung von Qualitätsverträgen die „Prävention des postoperativen Deliriums von älteren Patienten“ aufgenommen, u. a. um diejenigen Patienten frühzeitig zu identifizieren, die der besonderen Pflege und Betreuung bedürfen [23, 138]. Nach den Angaben eines Übersichtsartikel hat das Delir-Screening auf Intensivstationen in den letzten Jahren deutlich zugenommen [23]. Diese Daten lagen nahe, dass viele Intensivpatienten auf Anzeichen eines Delirs hin überwacht werden. Patienten mit einem hohen Risiko können gemäß der deutschen Leitlinie vorbeugend mit Niedrigdosis-Haloperidol behandelt werden und davon unbenommen sollen bei allen Intensivpatienten nicht-pharmakologische Präventionsmaßnahmen eingesetzt werden [22].

Die Rate an Fällen von Delir bei den mit LJPC-501 Behandelten liegt mit 7,0% weit unterhalb desjenigen Bereichs, der bei Intensivpatienten üblich ist, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass es sich um ein Hochrisikokollektiv handelt. Mit Ausnahme von Kopfschmerzen sind für Angiotensin II keine zentralen Nebenwirkungen bekannt [139]. Es ist daher völlig unklar, ob LJPC-501 für das Auftreten der Delir-Fälle (mit)verantwortlich ist oder einer oder mehrere der anderen bekannten Risikofaktoren. Da ein Kausalzusammenhang zwischen LJPC-501 und dem Auftreten eines Delirs nicht nachweisbar ist, ist das UE nicht in der Fachinformation gelistet [24]. Nach der deutschen S3-Leitlinie sollen Intensivpatienten mehrmals täglich auf Anzeichen eines Delirs hin untersucht werden [22]. Gesetzt den Fall, es handelt sich bei den ausnahmslos nicht schweren Fällen von Delir unter der LJPC-501-Behandlung nicht um einen Zufallsbefund, wird das Delir bei leitliniengerechtem Monitoring bei den allermeisten Intensivpatienten schnell erkannt und es können zeitnah geeignete therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. Je nach Symptomatik stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, sollte bei einzelnen Patienten ein Delir unter Behandlung mit LJPC-501 auftreten. LJPC-501 wird ausschließlich im intensivmedizinischen Bereich eingesetzt, sodass eine engmaschige Überwachung der Patienten gewährleistet ist. Abschließend wird angemerkt, dass ein größerer Schaden von LJPC-501 hinsichtlich des UEs Delir bei der Nutzenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen nicht belegt ist.

Tiefe Venenthrombosen (PT)

Hinsichtlich des UEs tiefe Venenthrombosen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie. Bei einem Prozentsatz von 5,3 % bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie liegt die Häufigkeit tiefer Venenthrombosen jedoch im unteren Bereich oder sogar deutlich unter demjenigen Bereich, der bei Intensivpatienten unter Prophylaxe berichtet wird [140, 141].

Bluthochdruckpatienten haben ein erhöhtes Risiko, eine Thrombose zu erleiden, ein Phänomen, das als „thrombotic paradox of hypertension“ beschrieben wird. Es wird vermutet, dass ein überaktives Renin-Angiotensin-System einschließlich seines Hauptmediators Angiotensin II dabei eine Rolle spielt, es ist jedoch bislang nicht geklärt, ob dieser Zusammenhang kausal ist. Tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, dass Angiotensin II an der Thrombogenese beteiligt ist und möglicherweise einen prothrombotischen Effekt ausübt [142-144]. Nach Einschätzung der europäischen Arzneimittelbehörde EMA ist der Zusammenhang zwischen der Anwendung von Angiotensin II und thromboembolischen Ereignissen biologisch plausibel [24].

Eine retrospektive, multizentrische Kohortenstudie zwischen 2017 und 2020 hatte zum Ziel, den Effekt von Angiotensin II auf den MAP sowie den Einspareffekt hinsichtlich konventioneller Vasopressoren bei 162 Intensivpatienten mit unterschiedlichen Schockformen zu untersuchen. Etwa 75 % der Patienten erhielten eine Prophylaxe, um tiefen Venenthrombosen vorzubeugen. Während der Nachbeobachtung über 28 Tage sind Venenthrombosen bei insgesamt 3,1 % der Patienten aufgetreten, die alle als leicht bis mittelschwer eingestuft wurden [141]. Ein umfangreicher Übersichtsartikel zur Sicherheit von Angiotensin II unterschiedlicher Herkunft auf Basis von Studiendaten bei gesunden Probanden oder Patienten mit verschiedenen Erkrankungen nennt Thrombose nicht als Nebenwirkung von Angiotensin II. Allerdings waren die allermeisten dieser Studien nur von sehr niedriger Qualität, Fallbeschreibungen eingeschlossen [139]. Dennoch lassen diese Daten den Schluss zu, dass es sich um kein häufiges UE von Angiotensin II handeln kann.

Kritisch kranke Intensivpatienten haben beispielsweise bedingt durch die Immobilität und andere Risikofaktoren grundsätzlich ein erhöhtes Risiko, eine tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie zu erleiden, die unter Umständen gravierende Folgen nach sich ziehen können. Auf Basis einer Meta-Analyse bei 1.783 Intensivpatienten beträgt die Inzidenz von tiefen Venenthrombosen im Durchschnitt 12,7 % [95 % KI 8,7, 17,5] bei diesem Patientenkollektiv [140]. Nach Angaben aus der Literatur schwankt die Rate tiefer Venenthrombosen bei Intensivpatienten unter Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin zwischen 5,1 % und 15,5 % [145]. Gerade Patienten mit Sepsis oder septischem Schock weisen ein erhöhtes Risiko auf, eine venöse Thromboembolie zu erleiden, da beispielsweise Vasopressoren einen unabhängigen Risikofaktor darstellen [9]. Nach Studienergebnissen verbleiben Patienten länger auf der Intensivstation und im Krankenhaus und werden länger mechanisch beatmet, gesetzt den Fall, es tritt eine tiefe Venenthrombose bei ihnen auf [145].

Das Risiko thromboembolischer und ischämischer Nebenwirkungen insbesondere peripherer Art wurde bereits während der Zulassung von LJPC-501 thematisiert [24]. Dementsprechend wird in der Fachinformation empfohlen, gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien anzuwenden, es sei denn, eine solche ist kontraindiziert. Viele Intensivpatienten mit septischem Schock zeigen eine Thrombozytopenie oder erhöhte Blutungsneigung, was eine pharmakologische Thromboprophylaxe oftmals erschwert oder sogar ausschließt. Bei diesen Patienten können laut Fachinformation stattdessen mechanische Maßnahmen zur Thromboprophylaxe eingesetzt werden [4, 24]. Auch die deutsche S3-Sepsis-Leitlinie empfiehlt mit 100%igem Konsens eine pharmakologische Prophylaxe einer venösen Thromboembolie, vorausgesetzt, es liegen keine Kontraindikationen für diese Wirkstoffe vor [9]. Dies entspricht den Empfehlungen der abgelaufenen deutschen S3-Leitlinie zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien, die bei Intensivpatienten zu einer pharmakologischen Hochdosisprophylaxe rät [25]. Nach den Ergebnissen einer Umfrage unter 645 deutschen Intensivstationen verordnen 98% routinemäßig eine Thromboseprophylaxe [146]. Eine Meta-Analyse von Studien bei über 7.000 Intensivpatienten zeigt, dass eine Prophylaxe mit einem Heparinpräparat die Rate an tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien signifikant erniedrigt [147].

Da Intensivpatienten oftmals nicht in der Lage sind, ihre Symptome zu kommunizieren, erfolgt die Diagnose einer tiefen Venenthrombose im Intensivbereich mittels diagnostischer Verfahren [145]. Der Kompressionsultraschall ist die Methode der Wahl zum Nachweis einer Beinvenenthrombose mit einer Fehlerrate von nur 0,57 %, was für den deutschen Versorgungsalltag bestätigt werden konnte [145, 148]. Bei Intensivpatienten werden Ultraschalluntersuchungen mindestens einmal wöchentlich empfohlen [145].

Unter der Annahme, dass tiefe Venenthrombosen tatsächlich häufiger unter LJPC-501 auftreten, kann deren Rate sicherlich durch eine optimierte Thromboseprophylaxe verringert werden, wie dies auch in den Leitlinien und der deutschen Fachinformation empfohlen wird. Intensivpatienten gelten ebenso wie Patienten mit Sepsis als Hochrisikopatienten für eine Thromboembolie [25], sodass solche Patienten routinemäßig auch in Deutschland eine Prophylaxe erhalten und engmaschig überwacht werden, um im Bedarfsfall zeitnah wirksame therapeutische Maßnahmen einleiten zu können. Da LJPC-501 ausschließlich in der Notfall- und Intensivmedizin eingesetzt wird d. h. unter Bedingungen, die sowohl eine rasche Diagnose als auch sofortige therapeutische Intervention erlauben, sind die Patienten gut behandelbar, sollte es unter LJPC-501 im Einzelfall zu einer Venenthrombose kommen.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie führen

Therapieabbrüche bedingt durch UEs werden der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da lediglich ein Ereignis nicht schwer oder nicht schwerwiegend war.

Zusammenfassung

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 [139]. Dabei stehen erwartungsgemäß Herzerkrankungen als häufige UEs sowohl in der LJPC-501- als auch der Placebogruppe im Vordergrund. Nach der deutschen S3-Leitlinie ist die hämodynamische Überwachung ein selbstverständlicher Standard bei allen Intensivpatienten in Deutschland [22]. Das Verträglichkeitsprofil von LJPC-501 ist auf den deutschen Behandlungsalltag übertragbar, insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass es sich um engmaschig, intensivmedizinisch überwachte Patienten handelt und Herzerkrankungen als zu erwartende Nebenwirkungen unter LJPC-501 weniger häufig auftreten. In der Gesamtschau zeigt sich, dass LJPC-501 insgesamt besser verträglich ist als die optimierte Standardtherapie.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen zeigen bei nur wenigen der betrachteten Endpunkte Hinweise für eine Effektmodifikation.

BMI (<30 vs. ≥30 kg/m²)

Das Subgruppenmerkmal BMI war prospektiv definiert jedoch nicht für den hier relevanten Endpunkt.

Bezogen auf das Subgruppenmerkmal BMI ergibt sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation für den **Endpunkt kardiale UEs von besonderem Interesse** ($p=0,0237$). Bei Betrachtung derjenigen Patienten mit einem BMI unter 30 kg/m^2 zeigt sich ein Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie, der zum Niveau von $p=0,0132$ signifikant ist (16,7 % vs. 36,7 %; OR 0,35 [95 % KI 0,15, 0,81]). Die Patienten mit einem höheren BMI entwickelten unter Behandlung mit LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie häufiger ein solches Ereignis (30,8 % vs. 24,1 %), der Unterschied erreicht jedoch nicht das Signifikanzniveau (OR 1,40 [95 % KI 0,59, 3,31]; $p=0,4395$).

Klinische Betrachtung und Zusammenfassung

Es handelt sich bei dem Ergebnis um einen isolierten Befund und für keinen der anderen untersuchten Endpunkte ergibt sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal BMI. Die Ergebnisse sind zwischen den Behandlungsgruppen und Subgruppen gegenläufig. Während die Patienten der Placebogruppe mit einem niedrigeren BMI mehr kardiale UEs entwickeln als adipöse Patienten, verhält es sich bei der LJPC-501-Gruppe umgekehrt.

Es zeigt sich keine konsistente Effektmodifikation durch das Merkmal BMI bei ähnlichen oder anderen Endpunkten. Aus diesem Grund und der nicht unmittelbar ableitbaren biologischen Rationale wird die beobachtete Effektmodifikation bei dem Endpunkt kardiale UEs von besonderem Interesse durch das Merkmal BMI als Zufallsbefund eingestuft und bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

MAP-Ansprechrare (MAP-Responder) nach dreistündiger Infusion

Bezogen auf das Subgruppenmerkmal MAP-Ansprechrare nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate (post-hoc) liegt ein Hinweis für eine Interaktion für den **Endpunkt 28-Tage-Mortalität** vor ($p=0,0002$). Die Effektrichtung ist zwischen den Subgruppen gegenläufig. Bei

Betrachtung derjenigen **Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben**, zeigt sich ein hoch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (HR 0,38 [95 % KI 0,21, 0,68]; $p=0,0009$), dessen **Ausmaß erheblich** ist. Demgegenüber ist die Überlebensrate nach 28 Tagen bezogen auf die Non-Responder-Subgruppe bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Standardtherapie-Gruppe (HR 1,60 [95% KI 1,01, 2,54]; $p=0,0437$), dessen Ausmaß jedoch gering ist.

Klinische Betrachtung und Zusammenfassung

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich dabei um Post-hoc-Analysen handelt. Analysen beschränkt auf die Subgruppe der Responder waren prospektiv geplant, jedoch nicht ein Vergleich zwischen den Subgruppen Responder und Non-Responder. Mit diesen Analysen wurde einer Forderung der EMA im Rahmen der Zulassung entsprochen, wodurch diese gerechtfertigt sind. Diese Auswertungen werden auch für die relevante Teilpopulation durchgeführt. Für die Gruppe der LJPC-501 Responder ergibt sich ein erheblicher Vorteil im Vergleich zu Placebo und auch im Vergleich zu den Non-Respondern in Bezug auf die Mortalität. Bei den Placebopatienten ist nicht auszuschließen, dass diese auch auf LJPC-501 ansprechen, so dass sich die Merkmale der Gruppen unterscheiden könnten. Die Responder und Non-Responder der Placebogruppe unterscheiden sich nicht bei der Mortalität. Dennoch haben die LJPC-501 Responder gegenüber der gesamten Placebogruppe einen signifikanten Vorteil beim Überleben.

Die Effekte auf das 28-Tage-Überleben sind zwischen den Subgruppen getrennt nach MAP-Ansprechrates nicht gleichgerichtet. Es liegt demnach formal eine qualitative Interaktion vor. Bei den Respondern zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie. Demgegenüber war die Überlebensrate bei den Studienteilnehmern der LJPC-501-Gruppe niedriger als bei den Patienten unter konventioneller Vasopressor-Therapie, wenn die Patienten nicht auf die Therapie angesprochen hatten. Der bei den Respondern beobachtete Überlebensvorteil ist dem Effekt bei allen Patienten der relevanten Teilpopulation sowie der Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie gleichgerichtet.

Nach derzeitiger wissenschaftlicher Erkenntnis besteht bei Patienten mit vasodilatatorischem Schock ein Zusammenhang zwischen der Sterblichkeit und dem MAP (Kapitel 4.5.4), der den beobachteten Überlebensvorteil bei denjenigen Patienten erklären könnte, die auf LJPC-501 angesprochen haben.

Zusatzanalysen bei allen Teilnehmern der ATHOS-3-Studie auf Anforderung des Ausschusses für Humanarzneimittel im Zuge der Zulassung zeigen übereinstimmend mit den Mortalitätsergebnissen, dass sich andere Wirksamkeitsendpunkte wie die Dauer der Beatmung, der Intensivbehandlung sowie des Krankenhausaufenthalts und des SOFA-Summscores bei den Patienten der Placebogruppe nicht abhängig von deren Ansprechen auf die Therapie unterscheiden. Demgegenüber ist LJPC-501 bei Betrachtung dieser Endpunkte bei den Respondern konsistent und signifikant wirksamer als bei denjenigen, die nicht auf LJPC-501 angesprochen haben. Wiederum deutet sich bei den LJPC-501-Non-Respondern ein Nachteil gegenüber den Placebo-Non-Respondern an. Bei Betrachtung der Gesamtpopulation deutet sich ein Nachteil

hinsichtlich der Sicherheit bei den Non-Respondern gegenüber den Respondern der LJPC-501-Gruppe an. Dies betrifft alle UE-Kategorien, ausgenommen nicht schwerwiegende UEs. Bei den Patienten der Placebogruppe zeigt sich demgegenüber kein Unterschied zwischen den Responder-Subgruppen, ausgenommen UEs, die zum Therapieabbruch führen. Diese sind bei den Non-Respondern häufiger aufgetreten als bei den Placebo-Respondern (MAA Supplement der ATHOS-3-Studie: Tabelle 84, 88 und 127).

Der Effekt zeigt sich somit über mehrere Endpunkte hinweg und ist bei Betrachtung der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte weitgehend konsistent. Bei den Patienten der LJPC-501- nicht jedoch der Placebogruppe – hat sich ein Ansprechen auf die Behandlung über alle untersuchten Endpunkte hinweg einschließlich Gesamtüberleben als prognostisch günstig erwiesen und ein Nicht-Ansprechen als prognostisch ungünstig. Bei Betrachtung der Sicherheit ergibt sich ein mit den Ergebnissen zur Wirksamkeit konsistenter Trend: Die Responder haben LJPC-501 besser vertragen als die Non-Responder und bei den Studienteilnehmern der Placebogruppe unterscheidet sich die Verträglichkeit nicht abhängig davon, ob die Patienten auf die Therapie angesprochen haben oder nicht (MAA Supplement der ATHOS-3-Studie: Tabelle 84, 88 und 127).

Bei der Bewertung der Subgruppenanalysen ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den Non-Respondern der LJPC-501-Gruppe um ein Subkollektiv aus besonders kritisch Kranken handeln könnte, bei denen selbst die Zugabe eines zusätzlichen, hoch wirksamen Vasopressors nicht mehr ausreichend war, um den MAP in den prognostisch günstigen Bereich anzuheben.

Da ein Zusammenhang zwischen dem MAP und der Mortalität besteht (siehe Abschnitt 4.5.4), kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation durch das Merkmal MAP-Ansprechrage handelt. Bei denjenigen Patienten, die auf die Therapie nicht innerhalb von drei Stunden angesprochen haben (Non-Responder), ergibt sich für den Endpunkt 28-Tage-Gesamtüberleben ein Hinweis für einen größeren Schaden von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie, dessen Ausmaß gering ist und nur knapp signifikant ist ($0,95 < K_{Io} < 0,99 < 1,00$). Bei Betrachtung derjenigen Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben (**Responder**) zeigt sich bezogen auf den Endpunkt 28-Tage-Mortalität ein **Hinweis für einen größeren Nutzen von LJPC-501** gegenüber der Standardtherapie, dessen **Ausmaß erheblich** ist ($K_{Io} < 0,68 < 0,85$).

Akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen

Bezogen auf das Subgruppenmerkmal AKI (post-hoc) liegt ein Hinweis für eine Interaktion für die **Endpunkte 28-Tage-Mortalität** ($p=0,0398$), **UEs, die zum Therapieabbruch führen** ($p=0,0412$) und **fatale UEs** ($p=0,0314$) vor. Es zeigt sich bei allen vorgenannten Endpunkten eine konsistente jedoch zwischen den Subgruppen gegenläufige Effektrichtung gekennzeichnet durch keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei Patienten ohne AKI und einem signifikanten Behandlungseffekt zum Vorteil von LJPC-501 bei der Subgruppe mit AKI. Bei Betrachtung des **Endpunkts 28-Tage-Mortalität** beschränkt auf Patienten ohne AKI beträgt das HR 1,00 [95 % KI 0,63, 1,61, $p=0,9844$], während sich bei den **Patienten mit AKI** ein hochsignifikanter Überlebensvorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber Placebo zeigt (HR

0,46 [95 % KI 0,25, 0,85]; $p=0,0103$), dessen **Ausmaß erheblich** ist. Bei der Subgruppe ohne AKI ist die Rate an **fatalen UEs** zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (OR 1,03 [95 % KI 0,54, 1,99]; $p=0,9245$), während sich bei Betrachtung der Patienten mit AKI ein hochsignifikanter Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber Placebo zeigt (OR 0,29 [95 % KI 0,12, 0,75]; $p=0,0090$). Bei Betrachtung derjenigen **UEs, die zum Therapieabbruch** geführt haben, zeigt sich wiederum kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei der Subgruppe ohne AKI (OR 1,18 [95 % KI 0,45, 3,08]; $p=0,7376$) und ein signifikanter Vorteil zugunsten von LJPC-501 bei denjenigen Studienteilnehmern mit AKI (OR 0,27 [95 % KI 0,09, 0,76]; $p=0,0109$), dessen **Ausmaß beträchtlich** ist.

Der bei den Patienten mit AKI beobachtete Vorteil zugunsten von LJPC-501 bezogen auf die Endpunkte 28-Tage-Mortalität und Abbruch infolge eines UEs zeigt sich ebenfalls bei der Analyse der gesamten für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation. Die Rate fataler UEs bezogen auf alle Patienten der relevanten Teilpopulation unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen jedoch nicht.

Für die übrigen Endpunkte zeigt sich keine signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal AKI.

Klinische Betrachtung und Zusammenfassung

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich um Post-hoc-Analysen handelt. Aus den zur Zulassung bei der EMA eingereichten Auswertungen der ATHOS-3-Studie haben sich deutliche Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal AKI ergeben, wodurch eine nachträgliche Auswertung dieses Merkmals auch für die relevante Teilpopulation gerechtfertigt ist.

Bei Gesunden beträgt das Verhältnis von Angiotensin I zu II etwa 0,5 im Vergleich zu 1,63 bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie. Exogen zugeführtes Angiotensin II könnte das bei Patienten mit distributivem Schock offenbar entgleiste ACE-System unter Umständen wiederherstellen. Es ist aus der Literatur bekannt, dass Angiotensin II die renale Durchblutung steigert z. B. bedingt durch eine Engstellung der efferenten Nephron-Arteriolen, wodurch es zu einem erhöhten renalen Perfusionsdruck kommt. Nach den Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen steigert Angiotensin II die glomeruläre Filtration und damit einhergehend das Urinvolumen. Im Gegensatz zu Katecholaminen übt Angiotensin II dabei keinen negativen Effekt auf die Sauerstoffversorgung aus. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist weiterhin bekannt, dass bei septischem Schock ein bestimmter AKI-Phänotyp auftritt, der auf Angiotensin II anspricht [12]. Da eine Nierenersatztherapie bei Patienten mit distributivem Schock prognostisch sehr ungünstig ist [12] und die Dauer der Nierenersatztherapie bei den mit LJPC-501 Behandelten kürzer war als in der Placebogruppe (Abbildung 4-25), ist die geringere Sterblichkeit bei den mit LJPC-501 behandelten Patienten biologisch plausibel.

Die Effektrichtung in Bezug auf das Subgruppenmerkmal AKI ist zwischen den beiden Subgruppen gegenläufig. Bei der Subgruppe mit AKI zeigt sich für alle Endpunkte mit signifikantem Interaktionstest ein signifikanter Vorteil zugunsten von LJPC-501 gegenüber

Placebo. Bei der Analyse derjenigen Patienten, die kein AKI entwickelt haben, liegt jedoch für keinen der vorgenannten Endpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Formal liegt damit für alle Endpunkte mit positivem Interaktionstest eine qualitative Interaktion vor. Bei Betrachtung des Endpunkts Anteil derjenigen Patienten, bei denen die künstliche Beatmung innerhalb von höchstens 7 Tagen abgesetzt werden konnte, deutet sich ebenfalls ein Unterschied zum Vorteil von LJPC-501 bei den Patienten mit AKI an (kumulative Inzidenz HR 2,917 [95 % KI 0,954, 8,921], reziproker Wert: HR 0,342 [95 % KI 0,112, 1,05]; $p=0,0491$; G-BA-Zusatzanalysen 2 Tabelle 14.2.39.2.3). Bei denjenigen Patienten, die bis zum Zeitpunkt Baseline kein AKI entwickelt hatten, unterscheidet sich die Dauer der künstlichen Beatmung nicht zwischen den Behandlungsgruppen, sodass die Effektrichtung zwischen den Subgruppen auch bei dieser Analyse gegenläufig ist (G-BA-Zusatzanalysen 2 Tabelle 14.2.39.1.3). Allerdings liegt für diese Analyse kein Interaktionstest vor, sodass dieses Ergebnis nicht interpretierbar ist.

Da sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal AKI über mehrere Endpunkte hinweg zeigt bzw. bei dem Endpunkt künstliche Beatmung andeutet und der Effekt biologisch plausibel ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation durch das Merkmal AKI handelt.

Die Fallzahlen der Subgruppen unterscheiden sich zwischen den Behandlungsgruppen deutlich. Wird nicht nach dem Subgruppenmerkmal stratifiziert, können sich bei kleinen Fallzahlen die Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen bei prognostischen Faktoren unterscheiden, sodass die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen nicht gewährleistet ist [68]. Hinzu kommt, dass keine Auswertungen vorliegen, wie viele Patienten nach Beginn der Behandlung und über welchen Zeitraum einer Nierenersatztherapie bedurften. Der PU hat sich als Auflage zur europäischen Zulassung verpflichtet, eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase 4 bei mindestens 400 Patienten mit einem vasodilatorischen Schock und schwerem, akuten Nierenversagen verbunden mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie durchzuführen, darunter mindestens 50 % Patienten aus Europa. Insofern sind in absehbarer Zeit Daten hoher wissenschaftlicher Evidenz bei diesem Subkollektiv zu erwarten.

Da sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal AKI über mehrere Endpunkte hinweg zeigt bzw. bei dem Endpunkt künstliche Beatmung andeutet und der Effekt biologisch plausibel ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation durch das Merkmal AKI handelt.

Bezogen auf den **Endpunkt 28-Tage-Mortalität** ergibt sich bei den **Patienten mit akutem Nierenversagen** ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501** gegenüber der Standardtherapie ($KIo = 0,85$). Bei Betrachtung des Endpunkts **fatale UEs** ergibt sich ebenfalls ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501** ($0,75 \leq KIo < 0,90$) gegenüber der optimierten Standardtherapie. Bezogen auf den Endpunkt **UEs, die zum Abbruch der Therapie führen**, ($0,75 < KIo < 0,90$) ergibt sich ein **Hinweis für einen geringeren Schaden** von LJPC-501, dessen **Ausmaß beträchtlich** ist.

Bei Betrachtung derjenigen Patienten, die **kein akutes Nierenversagen** entwickelt haben, ergeben sich für keinen der Endpunkte mit signifikantem Interaktionstest **Hinweise für einen Vorteil oder Nachteil** von LJPC-501.

ARDS nach Röntgenbefund

Für den **Endpunkt MAP-Responder** liegt ein Hinweis für eine Interaktion bei dem Merkmal ARDS nach Röntgenbefund vor ($p=0,0086$). Die Ergebnisse zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie sind in beiden Subgruppen gleichgerichtet, jedoch ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lediglich bei der Subgruppe ohne ARDS-Befund signifikant (OR 13,2 [95 % KI 6,01, 29,1]; $p<0,0001$). Dieses Ergebnis ist hauptsächlich auf eine unerwartet niedrige Ansprechrate bei den Patienten ohne ARDS und vergleichsweise hohe Ansprechrate bei Patienten mit ARDS-Befund bei der Kontrollgruppe zurückzuführen (15,3 % vs. 34,9 %). Bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe ist die Ansprechrate bei den Patienten mit ARDS-Befund nicht signifikant niedriger als bei den Patienten ohne einen solchen Befund (56,0 % vs. 70,5 %).

Klinische Betrachtung und Zusammenfassung

Es ist biologisch nicht plausibel, dass Patienten ohne ARDS-Befund schlechter auf die Standardtherapie ansprechen sollten als Patienten mit einem solchen Befund, der prognostisch ungünstig ist. Es wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Ansprechen auf die Therapie durch den Faktor ARDS als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Daher wird dieser Befund nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von LJPC-501 herangezogen.

Angiotensin II-Spiegel und Angiotensin I/II-Verhältnis

Bei Betrachtung der Merkmale Angiotensin II-Spiegel ($p=0,0248$) und Angiotensin I/II-Verhältnis ($p=0,0441$) ergibt sich für den **Endpunkt Therapieabbruch infolge eines UEs** ein Hinweis für eine Interaktion. Bezogen auf diejenigen Patienten mit einem niedrigen Angiotensin II-Spiegel ($<83,75$ pg/ml) zeigt sich für den Endpunkt ein deutlicher Behandlungseffekt zum Vorteil von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie (OR 0,21 [95 % KI 0,07, 0,61], $p=0,0024$). Bei Betrachtung derjenigen Patienten, deren Angiotensin II-Ausgangswert mindestens dem Median entsprach, ergibt sich demgegenüber kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR 1,15 [95 % KI 0,41, 3,25]; $p=0,7899$). Gleichgerichtete Effekte ergeben sich aus der Analyse des Angiotensin I/II-Verhältnisses, welche durch die Unterschiede hinsichtlich des Angiotensin II-Verhältnisses bedingt sind.

Wie oben dargestellt ist das Angiotensin I/II-Verhältnis bei Patienten mit refraktärem, distributivem Schock gestört [12]. Daher ist eine Effektmodifikation durch das Merkmal Angiotensin II und dessen Verhältnis zu Angiotensin I nicht auszuschließen.

Es zeigt sich keine konsistente Effektmodifikation durch das Merkmal Angiotensin II oder Angiotensin I/II-Verhältnis bei ähnlichen oder anderen Endpunkten. Aus diesen Gründen wird die beobachtete Effektmodifikation bei dem Endpunkt Therapieabbruch infolge eines UEs durch die Merkmale Angiotensin II-Ausgangswert und Angiotensin I/II-Verhältnis als Zufallsbefund eingestuft und bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Tabelle 4-111 fasst die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens von LJPC-501 zusammen.

Tabelle 4-111: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: LJPC-501 vs. Optimierte Standardtherapie bei der relevanten Teilpopulation (mITT-Population)

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 ≤ KIo ≤ 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 KIo <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 ≤ KIo < 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 ≤ KIo < 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

Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo vs. LJPC-501 Effektschätzer [95% KI] p-Wert⁵ Wahrscheinlichkeit¹	Ableitung des Ausmaßes
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) KIo <0,75 und Risiko ≥5% Höherer Nutzen, Ausmaß: Erheblich
Änderung der Nor-adrenalin-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		
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 UEs: 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

Endpunktkategorie Endpunkt	Placebo vs. LJPC-501 Effektschätzer [95% KI] p-Wert ⁵ Wahrscheinlichkeit ¹	Ableitung des Ausmaßes
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

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.

² Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des 95% KIs.

³ Das Ereignis ist bei weniger als 10 Studienteilnehmern aufgetreten. Daher ist das Ergebnis mit derartig großen Unsicherheiten behaftet, dass eine Quantifizierung des Schadens nicht angemessen ist.

⁴ Der Endpunkt wird zwar als valides Surrogat eingeschätzt, ist in der vorliegenden Operationalisierung jedoch nicht patienten- und interventionsspezifisch validiert.

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 (siehe Tabelle 4-111).

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

Quelle: Zusatzanalysen [20]

In Tabelle 4-112 sind die positiven und negativen Effekte von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie einander gegenübergestellt.

Tabelle 4-112: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von LJPC-501 im Vergleich zur optimierten Standardtherapie bei der relevanten Teilpopulation

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben bis zum Tag 28: Hinweis für einen höheren Nutzen – Ausmaß: Gering • Subgruppe MAP-Responder: Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: Erheblich 	<ul style="list-style-type: none"> • Subgruppe kein MAP-Responder: Hinweis für einen höheren Schaden, Ausmaß: Gering

<ul style="list-style-type: none"> Subgruppe mit akutem Nierenversagen: Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: Erheblich 	
<p>Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> MAP-Ansprechrage nach 3 Stunden (primärer Endpunkt): Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: Erheblich Anteil Patienten mit akutem Nierenversagen, bei denen die Nierenersatztherapie abgesetzt werden konnte: Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: Erheblich 	-
<p>Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> UEs, die zum Therapieabbruch führen: Hinweis für einen höheren Nutzen – Ausmaß: Gering UEs, die zum Therapieabbruch führen, Subgruppe mit akutem Nierenversagen: Hinweis für einen höheren Nutzen – Ausmaß: Beträchtlich Fatale UEs, Subgruppe mit akutem Nierenversagen: Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: Erheblich SOK Herzerkrankungen, die zum Therapieabbruch führen: Hinweis für einen höheren Nutzen – Ausmaß: Erheblich 	<p>Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> PT Tiefe Venenthrombosen: Hinweis für einen größeren Schaden – Ausmaß: Nicht quantifizierbar
<p>MAP: Mittlerer, arterieller Druck (mean arterial pressure). SOK: Systemorganklasse, UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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 unakzeptabel hohen Sterblichkeit handelt. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Sterblichkeit von Patienten mit vasodilatatorischem 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 Krankenhaussterblichkeit steigt auf über 90 % an, wenn die Patienten drei Vasopressoren oder eine Noradrenalin-Äquivalenzdosis von 90 µg/min erhalten [27]. Selbst bei Patienten, die Noradrenalin oder Dopamin in noch vergleichsweise niedrigen Dosen über 0,1 bzw. 20 µg/kg/min erhalten, beträgt die Mortalität 65 % [11]. Diese Daten zeigen, wie gravierend die Katecholamin-resistente Hypotonie ist, und dass sie bis heute eine der tödlichsten Diagnosen im stationären Bereich darstellt. 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 [27].

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. Aus Sicht von Intensivmedizinern stellt eine rasche Stabilisierung des Blutdrucks bei Patienten mit refraktärem Schock einen entscheidenden therapierelevanten Nutzen dar. Hinsichtlich der auch in Deutschland empfohlenen Zweitlinientherapien ist zu berücksichtigen, dass Adrenalin als Katecholamin dieselbe Toxizität aufweist wie Noradrenalin als Mittel der ersten Wahl und die Wirkung von Vasopressin erst verzögert einsetzt [28], was sich unter Umständen nachteilig auswirken kann.

Der Vergleich von LJPC-501 mit der optimierten Standardtherapie zeigt bei Betrachtung der Nutzenkategorie **Mortalität** einen **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber** der optimierten Standardtherapie. Betrachtet man die Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, so ergibt sich in der Nutzenkategorie **Mortalität** ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie**. Bei Betrachtung derjenigen Patienten, die akut einer Nierenersatztherapie bedurften, zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tag 28 ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie**. In der Nutzenkategorie **Morbidität** ergibt sich bei dem Morbiditätsendpunkt MAP-Ansprechrates ein **erheblicher Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der 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**.

Bei Betrachtung der Sicherheitsaspekte ist zu berücksichtigen, dass LJPC-501 ausschließlich im streng überwachten, intensivmedizinischen Bereich eingesetzt wird. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass Nebenwirkungen schnell erkannt und umgehend behandelt werden. Bei dem gegenständlichen Anwendungsgebiet handelt es sich um eine der schwersten Erkrankungen im Intensivbereich und die Patienten erhalten eine Vielzahl an Therapien, um die Organfunktionen möglichst zu erhalten und ihr Leben zu retten. Bei diesem Kollektiv ist daher eine hohe Rate an Nebenwirkungen zu erwarten.

In der Gesamtschau zeigen sich bei Betrachtung der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** bei mehreren der Endpunkte zu den Gesamtraten positive Effekte zugunsten von LJPC-501, die jedoch meist nicht das Signifikanzniveau erreichen. Bezogen auf **UEs, die zum Therapieabbruch führen**, zeigt sich bei der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen ein **Hinweis für einen geringeren Schaden von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie** für die Endpunkte jegliches UE und SOK Herzerkrankungen, dessen **Ausmaß gering bzw. erheblich** ist. Obwohl der Endpunkt Therapieabbruch infolge eines UEs nicht die Standardtherapie direkt erfasst, sondern Placebo, spiegelt dieser die insgesamt bessere Verträglichkeit von LJPC-501 und das bekannte Nebenwirkungsprofil der Standardtherapie wider. Für die Nutzenbewertung wird die Gesamtrate an Therapieabbrüchen als übergeordnete Kategorie herangezogen. Bei dem PT tiefe Venenthrombosen, das bei

weniger als 10 Patienten aufgetreten ist, zeigt sich ein größerer Schaden von LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie, dessen Ausmaß aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht quantifizierbar ist. Der Vorteil zugunsten von LJPC-501 hinsichtlich der Rate an UEs, die zum Therapieabbruch führen, überwiegt den Nachteil bezogen auf das PT tiefe Venenthrombosen. Dieser Vorteil entspricht einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen. Beide UEs, die bei den Patienten der LJPC-501-Gruppe geringfügig aber signifikant häufiger aufgetreten sind als in der Placebogruppe (Delir [größerer Schaden nicht belegt] und tiefe Venenthrombosen), sind bei Intensivpatienten häufige Ereignisse, die insbesondere im Intensivbereich gut handhabbar sind.

Es handelt sich bei den unter LJPC-501 beobachteten UEs mehrheitlich um den Intensivmedizinern gut bekannte Nebenwirkungen der Wirkstoffklasse, teilweise Symptome der zugrundeliegenden oder fortschreitenden Erkrankung oder Symptome, die bei Intensivpatienten häufig auftreten. Erwartungsgemäß stehen kardiale Nebenwirkungen bei der Wirkstoffklasse der Vasopressoren, Angiotensin II eingeschlossen, im Vordergrund. Über alle Analysen hinweg zeigt sich eine Verbesserung des kardialen Verträglichkeitsprofil von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie, der bei Betrachtung der Endpunkte SOK Herzerkrankungen und Therapieabbrüche innerhalb der SOK Herzerkrankungen das Signifikanzniveau erreicht. Eine hämodynamische Überwachung ist bei Intensivpatienten ein selbstverständlicher Standard, sodass diese zu erwartenden Nebenwirkungen in der Regel gut beherrschbar sind, je nach Schwere der zugrunde liegenden Ereignisse. Gerade im streng überwachten intensivmedizinischen Bereich ist das Sicherheitsprofil von LJPC-501 gut auf den deutschen Behandlungsalltag übertragbar.

Subgruppenanalysen

Bei denjenigen **Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben (MAP-Responder)**, ergibt sich für den Endpunkt **28-Tage-Mortalität ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie**. Bei denjenigen Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen haben, deutet sich ein Nachteil zuungunsten von LJPC-501 gegenüber der Standardtherapie an, dessen Ausmaß gering ist. Bei der Gesamtpopulation der ATHOS-3-Studie zeigt sich über mehrere Endpunkte hinweg eine gleichgerichtete Effektmodifikation durch das Merkmal MAP-Ansprechrage, die ein Muster erkennen lässt. Daher ist davon auszugehen, dass Patienten, die auf LJPC-501 ansprechen, von der Therapie mit LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie erheblich profitieren. Der Schaden von geringem Ausmaß zum Nachteil von LJPC-501 bei den Non-Respondern kann diesen Nutzen nicht aufwiegen. Dieser ist wahrscheinlich auf die geringe Patientenzahl und unterschiedlichen prognostischen Merkmalen innerhalb der Non-Responder zurückzuführen.

Bei der Subgruppe bestehend aus **Patienten mit akutem Nierenversagen, die einer Nierenersatztherapie bedürfen** (post-hoc), mit signifikantem Interaktionstest ergibt sich in der Nutzenkategorie Mortalität ein **Hinweis für einen größeren Nutzen von LJPC-501, dessen Ausmaß erheblich ist**. Auch bei Betrachtung der Endpunkte **UEs, die zum Abbruch der Therapie führen, sowie fatale UEs** ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen** in Form eines geringeren Schadens von LJPC-501 gegenüber

der Standardtherapie. Bei Patienten, die nicht akut einer Nierenersatztherapie bedurften, zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, sodass kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Nutzen oder Schaden von LJPC-501 ableitbar ist. Da sich der Effekt über mehrere Endpunkte hinweg mit konsistenter Effektrichtung zeigt und der Effekt biologisch plausibel ist, könnte es sich bei dem Merkmal akutes Nierenversagen um einen tatsächlichen Effektmodifikator handeln.

Bei den übrigen beobachteten Unterschieden in einzelnen Subgruppen lassen sich keine nachvollziehbaren Muster erkennen, welche die Annahme erlauben, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von der Therapie mit LJPC-501 im Vergleich zur Standardtherapie profitieren.

Schlussfolgerung

Aufgrund dieser nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von LJPC-501 gegenüber der optimierten Standardtherapie.**

Die Ergebnisse gelten für die Gesamtpopulation im gegenständlichen Anwendungsgebiet und sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daher ergeben sich keine Einschränkungen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-113: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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	Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: erheblich
Subgruppe MAP-Responder (Patienten, die auf die Therapie ansprechen)	Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: erheblich
Subgruppe aus Patienten mit akutem Nierenversagen, die einer Nierenersatztherapie bedürfen	Hinweis für einen höheren Nutzen, Ausmaß: erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

In der für die Nutzenbewertung relevanten ATHOS-3-Studie wurden der primäre Endpunkt Ansprechrate (MAP-Responder) und der SOFA-Score als Surrogatendpunkte erhoben. Einige Autoren schätzen das SOFA allerdings nicht nur als Surrogat ein sondern als direktes Maß für die Morbidität, d. h. ob die Organfunktion im Studienverlauf weiter entgleist oder sich verbessert [16]. Bei den kritisch Kranken im gegenständlichen Anwendungsgebiet ist zu berücksichtigen, dass die Intensivpatienten oftmals tief sediert sind und die mit einem Versagen von Organen einhergehenden Beschwerden gar nicht oder nur unzureichend artikulieren können, was mindestens in der Akutphase den Einsatz von Surrogatendpunkten erforderlich macht.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Surrogatendpunkte werden im Rahmen der Nutzenbewertung regelhaft nur unter der Voraussetzung berücksichtigt, dass diese zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Voraussetzung ist, dass die Studien Aussagen über das der Nutzenbewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet und die zu bewertende Intervention sowie die Vergleichsintervention erlauben [68].

Gemäß IQWiG können Surrogatendpunkte auch dann dargestellt werden, wenn sie nicht valide sind oder keine adäquate Validierung durchgeführt wurde, die Ableitung eines Belegs ist in diesem Fall jedoch unabhängig von den beobachteten Effekten ausgeschlossen [68].

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden ausreichend volumensubstituierte Patienten mit Vasopressor-abhängigem, distributivem Schock als hinreichend ähnliches Patientenkollektiv angesehen. Untersuchungen bei abweichenden Patientenkollektiven werden nachfolgend ergänzend zur weiteren Information dargestellt. Hinsichtlich der Intervention wird eine Kombination aus Angiotensin II und mindestens zwei Vasopressoren (entweder Katecholamine allein oder kombiniert mit Nicht-Katecholaminen) als der Prüfintervention vergleichbar eingestuft und Letztere als der Vergleichsintervention hinreichend ähnlich eingeschätzt. Für Angiotensin II liegen allerdings keine Validierungsstudien vor und beide Surrogatendpunkte sind nicht ausreichend validiert.

Ansprechrate (MAP-Responder)

In der ATHOS-3-Studie war der primäre Endpunkt die Ansprechrate nach dreistündiger Infusion, welche definiert war als MAP von mindestens 75 mmHg oder ein Anstieg um mindestens 10 mmHg gegenüber Baseline ohne gleichzeitige Erhöhung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis. Dabei sollten MAP-Werte von 85 mmHg und höher möglichst vermieden werden.

Der MAP steuert die Gewebepfusion. Die Perfusion der wichtigsten Organe kann regional durch autoregulative Mechanismen so lange aufrechterhalten werden und damit einhergehend eine systemische Hypotonie verhindert werden bis ein bestimmter MAP-Schwellenwert unterschritten wird. In diesem Fall nimmt die Gewebepfusion linear in Abhängigkeit von dem MAP ab [9]. Daher ist es biologisch plausibel, dass der MAP für die Prognose der Patienten von entscheidender Bedeutung ist und letztlich auch dafür, ob es zu einem Organversagen mit möglicherweise letalem Ausgang kommt.

Leitlinienübergreifend wird bei Kreislaufschock ein MAP von mindestens 65 mmHg empfohlen, die deutsche S3-Leitlinie inbegriffen. Auch die vasoaktive Therapie richtet sich nach dem MAP [9, 10, 129].

Nach den Ergebnissen einer retrospektiven Kohortstudie bei Patienten mit Vasopressor-abhängigem, septischem Schock ist ein MAP unter 65 mmHg während der ersten 48 Stunden einer der stärksten negativen Prädiktoren dafür, dass der Patient innerhalb von 30 Tagen verstirbt [149]. Eine groß angelegte, retrospektive Analyse von 8.782 Intensivpatienten stützt

die Empfehlung, bei Patienten mit septischem Schock den MAP, wenn immer möglich, über 65 mmHg zu erhalten. Zur Analyse der Hypotonie wurde der zeitgewichtete MAP-Durchschnittswert (TWA-MAP, time-weighted average of MAP) herangezogen, der die Fläche unter der MAP-Kurve bezogen auf den jeweiligen Beobachtungszeitraum beschreibt. Pro Patient und Tag auf der Intensivstation lagen durchschnittlich 357 MAP-Werte vor. Das Risiko (OR [95 % KI]), noch im Krankenhaus zu versterben oder ein akutes Nierenversagen zu entwickeln, nahm um jeweils 11,4 % ([7,8, 15,1, $p < 0,001$) bzw. 7,0 % ([4,7, 9,5], $p < 0,01$) zu, wenn der TWA-MAP nur 1 mmHg mehr unterhalb von 65 mmHg lag. Die Krankenhaussterblichkeit war um 13,6 %, 8,1 % bzw. 5,4 % erhöht, wenn bei diesen Analysen ein Grenzwert von 55, 75 bzw. 85 mmHg eingesetzt wurde. MAP-Werte unterhalb von 55 mmHg waren mit dem höchsten und MAP-Werte unterhalb von 85 mmHg mit dem niedrigsten Risiko verbunden, dass der Patient ein akutes Nierenversagen erlitt. Das Risiko, noch im Krankenhaus zu versterben, stieg für jedes 2-Stunden-Intervall um 3,6 % (OR [95 % KI 2,5, 4,8], $p < 0,001$) an, zu dem der MAP-Grenzwert von 65 mmHg unterschritten wurde. Diejenigen Patienten, die über 6-8 Stunden hypoton blieben (MAP < 65 mmHg), hatten im Vergleich zu Patienten, die während ihres Intensivaufenthalts niemals hypoton waren (MAP ≥ 65 mmHg), ein um 37 % ([95 % KI 3, 82], $p = 0,031$) erhöhtes Risiko, ein akutes Nierenversagen zu erleiden. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer Hypotonie (MAP < 65 mmHg) und dem Auftreten von Herzscheidigungen, gemessen anhand des Troponinwerts; im Gegensatz zu den Endpunkten Mortalität und akutes Nierenversagen verschlechterten sich diese jedoch bei niedrigeren MAP-Werten nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4-32 graphisch dargestellt, die zeigt, dass bei Patienten mit septischem Schock eine Hypotonie prognostisch sehr ungünstig ist und zwar sowohl in Bezug auf die Mortalität als auch Morbidität. Es versterben umso mehr Patienten bereits im Krankenhaus je niedriger der MAP ist. Die Ergebnisse legen nahe, dass der weithin empfohlene arterielle Mitteldruck von mindestens 65 mmHg bei Patienten mit septischem Schock suboptimal und prognostisch ungünstig ist. Das retrospektive Design der Studie ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen [13]. Dies kann einer der Gründe dafür sein, dass Intensivmediziner bei Patienten mit septischem Schock oftmals einen höheren MAP oberhalb von 65 mmHg anstreben [19], wie dies auch in der ATHOS-3-Studie der Fall war.

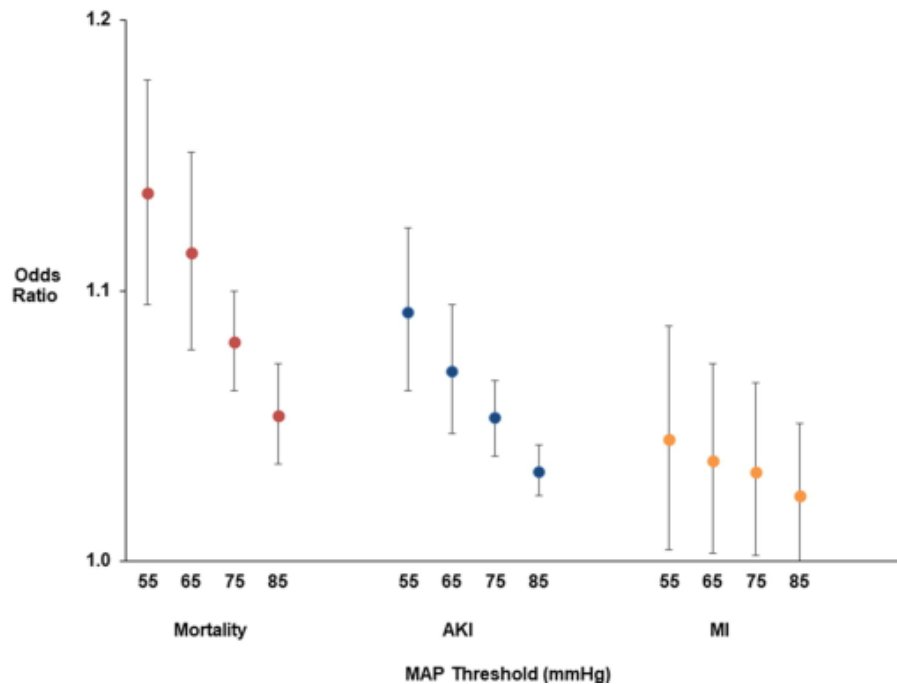


Abbildung 4-32: Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Hypotonie und der Krankenhaussterblichkeit (primärer Endpunkt), akutem Nierenversagen, und Herzschädigungen bei 8.782 Intensivpatienten mit septischem Schock

Dargestellt sind die adjustierten Odds-Ratios und korrespondierenden 95% KIs bezogen auf einen Abfall des TWA-MAP um jeweils 1 mmHg mehr unter den jeweiligen MAP-Grenzwert.

AKI: Akutes Nierenversagen (acute kidney injury), KI: Konfidenzintervall, MAP: Arterieller Durchschnittsdruck (mean arterial pressure), MI: Myokardschädigung (myocardial injury), mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, TWA-MAP: Zeitgewichteter, arterieller Durchschnittsdruck (time-weighted mean arterial pressure)

Quelle: Maheshwari et al. (2018) [13]

In randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass hohe MAP-Werte zwischen 75 und 80 mmHg oder 80 und 85 mmHg bzw. tatsächlich gegebenenfalls sogar höher bei Patienten mit distributivem Schock keinen Überlebens- oder sonstigen Vorteil im Vergleich zu niedrigeren MAP-Werten bieten [117, 150-152]. In der ATHOS-3-Studie war protokollgemäß lediglich während ersten drei Stunden ein MAP von höchstens 84 mmHg vorgesehen. Daher sind die publizierten Studien, in denen der MAP über einen längeren Zeitraum auf einem hohen Niveau erhalten wurde, nicht auf die ATHOS-3-Studie übertragbar.

Nach einem Übersichtsartikel scheint ein anfänglicher MAP zwischen 65 und 70 mmHg bei Patienten mit septischem Schock ohne chronischen Bluthochdruck optimal zu sein, wobei die MAP-Zielwerte je nach klinischer Situation individuell sehr unterschiedlich sein können. Hohe MAP-Werte über 80 mmHg bieten keinen Überlebensvorteil und können unter Umständen sogar schädlich sein, vermutlich aufgrund der damit einhergehenden, hohen Vasopressorlast. Bei Bluthochdruckpatienten scheinen höhere MAP-Werte im Bereich von 80 bis 85 mmHg demgegenüber vorteilhaft zu sein, da diese mit einem niedrigeren Risiko einhergehen, dass der Patient ein akutes Nierenversagen entwickelt [19].

In der ATHOS-3-Studie wurde somit ein rationaler Ansatz verfolgt, der darauf abzielte, den MAP anfänglich auf einem höheren aber nicht zu hohen Niveau über 65 mmHg zu stabilisieren und anschließend einen niedrigeren MAP-Bereich anzustreben und damit einhergehend Vasopressoren einzusparen.

Studie von Vincent et al. (2018) bei Patienten mit Vasopressor-abhängigem, distributivem Schock [14]

In einer Studie von Vincent et al. wurde gezeigt, dass sowohl hypotensive Episoden und deren Dauer als auch hohe Noradrenalin-Äquivalenzdosen unabhängige Prädiktoren für das kurzfristige Versterben auf der Intensivstation sind.

Patientenpopulation:

Erwachsene Intensivpatienten mit distributivem Schock, definiert durch eine kontinuierliche Vasopressor-Infusion über mindestens sechs Stunden und keine Hinweise auf einen Low-Output-Schock

Intervention:

Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin, Phenylephrin und/oder Vasopressin kontinuierlich über mindestens sechs Stunden zu irgendeinem Zeitpunkt während der Intensivbehandlung

Hochdosisgruppe: Noradrenalin-Äquivalenzdosis $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (analog zur ATHOS-3-Studie) über mindestens sechs Stunden

Kontrolle: Keine

Datenherkunft:

Intensivpflegedatenbank (Medical Information Mart, MIMIC-III) mit mehr als 46.000 Patienten (Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston, Massachusetts, USA), retrospektive Datenerhebung (Zeitraum: 2001-2012)

Methodik:

Der MAP wurde auf der Intensivstation näherungsweise stündlich gemessen. Als hypotone Phase galt der längste Zeitraum, zu dem der MAP des Patienten während der Vasopressor-Behandlung unter 65 mmHg lag. Hypotone Phasen außerhalb der Vasopressor-Therapie blieben dabei unberücksichtigt. Von besonderem Interesse waren hypotone Phasen, die mindestens zwei Stunden andauerten. Zur Überprüfung der Sensitivität wurden zusätzliche Grenzwerte von 55, 60, 75 und 80 mmHg untersucht. Das Überleben der Patienten wurde bei Entlassung aus der Intensivstation erfasst. Patienten galten dann als verstorben, wenn der Patient innerhalb von 24 Stunden nach der Entlassung aus der Intensivstation im Krankenhaus verstorben war. Andernfalls galten die Patienten als Überlebende. Während der Intensivbehandlung wurden der SOFA-Score, der Anteil derjenigen Patienten, die mechanisch beatmet werden mussten oder Nierenersatztherapien benötigten, und die Katecholamin-Höchstdosen dokumentiert.

Die Sterblichkeitsrate während des Intensivaufenthalts wurde der längsten hypotonen Phase gegenübergestellt und die 95% KIs anhand des Wilson-Intervalls berechnet. Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen der längsten, durchgängig hypotonen Phase und der Mortalität auf der Intensivstation wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell eingesetzt. In das Modell gingen der Baseline-MAP, das Alter, Geschlecht, Sepsis, die höchste Katecholamindosis, künstliche Beatmung, Nierenersatztherapien, der SOFA-Score sowie die Laktat-, Albumin- und Kreatininspiegel ein.

Ergebnisse:

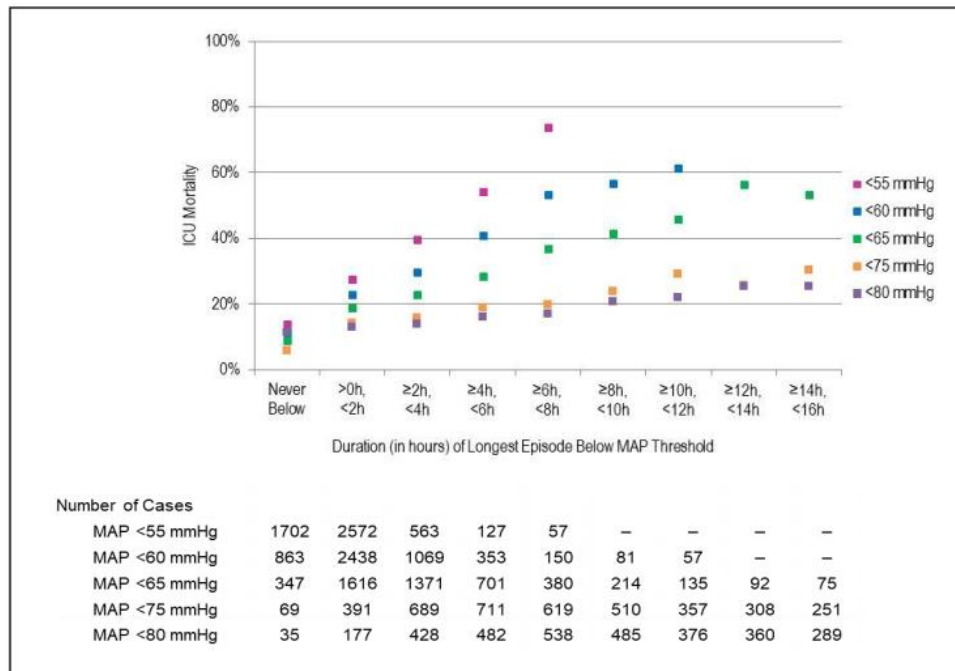
Bei insgesamt 5.347 Patienten waren die Einschlusskriterien erfüllt, wovon 2.066 Patienten eine Hochdosistherapie erhielten (Noradrenalinäquivalenz-Dosis $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Die Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt und wiesen einen SOFA-Score von durchschnittlich $7,4 \pm 3,8$ Punkten auf. Bei der Hochdosisgruppe lag der SOFA-Mittelwert bei $9,0 \pm 4,0$ Punkten. Die höchste Noradrenalin-Äquivalenzdosis betrug bei diesen Subkollektiv $1,18 \pm 3,45$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und bezogen auf das Gesamtkollektiv $0,65 \pm 2,9$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (d. h., größenordnungsmäßig vergleichbar mit den Ausgangswerten bei den europäischen Teilnehmern der ATHOS-3-Studie: $0,65 \pm 0,526$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) [57].

Bei 95,7 %, 91,0 %, 62,0 %, 36,0 % bzw. 17,2 % der Patienten sank der MAP über mindestens zwei Stunden durchgängig unterhalb von 80, 75, 65, 60 bzw. 55 mmHg ab. Die Sterblichkeit innerhalb der Intensivstation war bei denjenigen Patienten niedriger, bei denen die Hypotonie weniger als zwei Stunden andauerte im Vergleich zu längeren Phasen mit niedrigem, arteriellem Druck. Dieses Ergebnis zeigt sich konsistent über verschiedene MAP-Grenzwerte hinweg und war in jedem Fall zu einem Niveau von $<0,0001$ hoch signifikant (arterieller Zieldruck: <65 mmHg: 20,0 % vs. 35,1 %, <60 mmHg: 22,7 % vs. 41,3 %, <55 mmHg: 24,9 % vs. 51,0 %). Dauerte die hypotone Phase weniger als zwei Stunden an (>0 bis <2 Stunden) schwankte die Mortalität zwischen 18,7% (MAP <75 mmHg) und höchstens 31,0 % (MAP <55 mmHg). Bei lange anhaltenden hypotonen Phasen (6 bis <8 Stunden) verstarben umso mehr Patienten je niedriger der MAP-Schwellenwert war: 21,3 %, 23,8 %, 39,2 %, 54,5 % bzw. 74,6 % bei MAP-Werten unterhalb von 80, 75, 65, 60 bzw. 55 mmHg. Die Sterblichkeit stieg mit jedem zusätzlichen zwei Stunden, zu denen der MAP unterhalb der jeweiligen Grenzwerte von 80, 75, 65, 60 bzw. 55 mmHg blieb, kontinuierlich um 1,3 %, 1,8 %, 5,1 %, 7,9 % bzw. 14,4 % an. Bei denjenigen Patienten, die eine Hochdosis-Vasopressor-Therapie erhielten, zeigte sich ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen der ITS-Mortalität und dem Zeitraum, zu dem der jeweilige arterielle Zieldruck nicht erreicht wurde (die zugehörigen Daten werden in der Publikation nicht detailliert berichtet).

Zur Einordnung der Ergebnisse, in der ATHOS-3-Studie war ein arterieller Zieldruck von mindestens 75 mmHg und höchstens 84 mmHg während der ersten drei Stunden und anschließend bis zur 48igsten Stunde bezogen auf den Infusionsbeginn von mindestens 65 mmHg und höchstens 70 mmHg vordefiniert [18].

Abbildung 4-33 zeigt den Zusammenhang zwischen der Dauer und dem Ausmaß der Hypotonie und der Sterblichkeit auf der Intensivstation. Die Sterblichkeit ist bei Patienten, die die Grenzwerte zu keinem Zeitpunkt unterschritten haben, erheblich niedriger als bei denjenigen, bei denen dies der Fall war, und die Sterblichkeit ist umso höher je niedriger der MAP und je länger die Hypotonie (<65 mmHg) andauert.

A



B

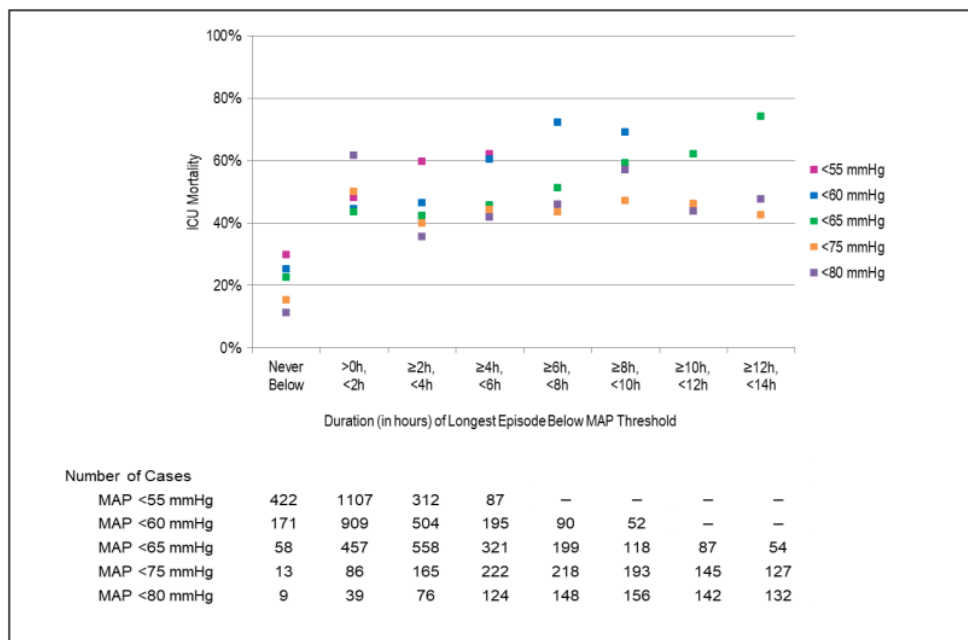


Abbildung 4-33: Mortalität bei Intensivpatienten mit Vasopressor-abhängigen distributivem Schock (A) und unter Hochdosis-Vasopressor-Therapie (Noradrenalin-Äquivalenzdosis $\geq 0,2$)

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; B) getrennt nach arteriellem Zieldruck in Abhängigkeit von der Dauer der jeweiligen hypotonen Phase

h: Stunde(n) (hour[s]), ICU: Intensivstation (intensive care unit), MAP: Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure), mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

Quelle: Vincent et al., 2018 [14]

Nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse sind der Zeitraum, über den der MAP unter 65 mmHg bleibt (Tabelle 4-114), sowie die höchste Noradrenalin-Äquivalenzdosis starke und unabhängige Prädiktoren dafür, ob der Patient noch auf der Intensivstation verstirbt. Das Risiko (OR), zu versterben, nahm mit der Dauer der hypotonen Episode (<65 mmHg) sukzessive von 1,76 bei einem Zeitraum unterhalb von zwei Stunden auf 7,10 zu, wenn die hypotone Episode mindestens 20 Stunden andauerte (vs. Patienten, bei denen dies zu keinem Zeitpunkt zutraf). Bei einem MAP-Grenzwert unter 75 mmHg war das Risiko, auf der Intensivstation zu versterben, erst dann signifikant erhöht, wenn diese Phase durchgängig mindestens 16 Stunden anhielt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Sterblichkeit und einem MAP-Zielwert unter 80 mmHg, unabhängig davon, wie lange diese Phase anhielt [14].

Tabelle 4-114: Multivariate, logistische Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der ITS-Mortalität und dem längsten hypotonen Zeitintervall getrennt nach MAP bei Patienten mit Vasopressor-abhängigem, distributivem Schock

Längste hypotensive Episode (Stunden)	MAP <55 mmHg		MAP <60 mmHg		MAP <65 mmHg		MAP <75 mmHg		MAP <80 mmHg	
	Pr>Chi ²	OR	Pr>Chi ²	OR	Pr>Chi ²	OR	Pr>Chi ²	OR	Pr>Chi ²	OR
>0 bis <2	<0,0001	1,71	<0,0001	1,71	0,005	1,76	0,2556	1,70	0,5474	1,42
≥2 bis <4	<0,0001	2,67	<0,0001	1,99	0,0013	1,93	0,2858	1,63	0,895	1,08
≥4 bis <6	<0,0001	4,41	<0,0001	3,50	0,0002	2,23	0,1895	1,82	0,9018	1,07
≥6 bis <8	<0,0001	12,06	<0,0001	4,80	<0,0001	2,90	0,2362	1,72	0,8184	1,14
≥8 bis <10	<0,0001	7,18	<0,0001	5,65	<0,0001	3,44	0,0795	2,23	0,5034	1,46
≥10 bis <12	0,0008	5,68	<0,0001	6,58	<0,0001	4,36	0,0788	2,25	0,7379	1,21
≥12 bis <16	<0,0001	8,17	<0,0001	7,50	<0,0001	5,30	0,1023	2,11	0,6686	1,27
≥16 bis <20	0,0084	7,30	<0,0001	7,37	<0,0001	5,47	0,0135	3,13	0,5393	1,41
≥20	0,0004	6,73	<0,0001	7,32	<0,0001	7,10	0,0035	3,75	0,1943	2,06

ITS: Intensivstation, MAP: Mittlerer arterieller Zieldruck (mean arterial pressure), mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, OR: Odds-Ratio, Pr: Wahrscheinlichkeit (probability)
Quelle: Vincent et al., 2018 [14]

Bei Betrachtung der höchsten Katecholamin-Äquivalenzdosis steigt die Mortalität bereits ab Dosen von mindestens 0,2 aber unter 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ signifikant an im Vergleich zu Patienten, denen niedrigere Dosen verabreicht wurden (OR 1,89, Pr>Chi² p<0,0001). Die Randverteilung (marginal probability), auf der Intensivstation zu versterben, betrug 14,7 % bzw. 53,8 % bei

Patienten, deren Noradrenalin-Äquivalenzdosis unter 0,2 bzw. zwischen mindestens 1,0 aber unter 1,5 µg/kg/min lag.

Tabelle 4-115: Multivariate, logistische Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen der ITS-Mortalität und der höchsten Noradrenalin-Äquivalenzdosis bei Patienten mit Vasopressor-abhängigem, distributivem Schock

NED-Höchstdosis vs. 0 bis <0,2 (µg/kg/min)	Pr>Chi ²	Odds-Ratio
≥0,2 bis <0,5	p<0,0001	1,89
≥0,5 bis <1,0	p<0,0001	4,24
≥1,0 bis <1,5	p<0,0001	6,37
≥1,5 bis <2,0	p<0,0001	7,95
≥2,0 bis <2,5	p<0,0001	7,97
≥2,5	p<0,0001	4,99

µg: Mikrogramm, ITS: Intensivstation, kg: Kilogramm, min: Minute(n), NED: Noradrenalin-Äquivalenzdosis, Pr: Wahrscheinlichkeit (probability)
Quelle: Vincent et al., 2018 [14]

Die Studienergebnisse legen nahe, dass bei den kritisch kranken Patienten mit Vasopressor-abhängigem, distributivem Schock ein arterieller Zieldruck oberhalb des weithin empfohlenen MAP von mindestens 65 mmHg prognostisch günstiger sein könnte [10, 14]. Bei Grenzwerten unter 75 bzw. 80 mmHg ist die Sterberate erst nach sehr langen Phasen erhöht oder auch gar nicht erhöht [14].

Untersuchungen zur Robustheit

Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten, die vor dem Jahr 2008 in die Datenbank eingepflegt wurden, der 28-Tage-Mortalität und hypotone Episoden über sechs anstelle von zwei Stunden änderten an den Ergebnissen nichts.

Weitere Untersuchungen zur Robustheit der Ergebnisse liegen nicht vor.

Untersuchungen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse

Es liegen keine Untersuchungen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse vor.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass sowohl hypotensive Episoden und deren Dauer als auch hohe Noradrenalin-Äquivalenzdosen unabhängige Prädiktoren dafür sind, kurzfristig auf der Intensivstation zu versterben. Während der initialen Phase der ATHOS-3-Studie wurden beide Faktoren kontrolliert (Ziel-MAP mindestens 75 mmHg und möglichst keine Erhöhung der Noradrenalin-Äquivalenzdosen bzw. Ausschleichen derselben, falls möglich). Die dargestellten Studien sind mit Unsicherheiten behaftet, dennoch zeigt sich konsistent ein Zusammenhang zwischen niedrigen MAP-Werten und der Mortalität. Daher wird der Endpunkt Ansprechrate (MAP-Responder) als zwar nicht validiertes aber valides Surrogat für die

Mortalität eingestuft. Dennoch wird der Endpunkt in der vorliegenden, studienspezifischen Operationalisierung nicht in den Nutzenbewertung einbezogen und lediglich ergänzend dargestellt.

SOFA-Score

Der kardiale und SOFA-Gesamtscore waren sekundäre Endpunkte der ATHOS-3-Studie und die übrigen SOFA-Subskalen wurden explorativ erhoben. Es wurde jeweils die Änderung bis zur 48igsten Stunde bezogen auf den Infusionsbeginn erfasst.

Zur Identifikation von relevanten Studien wurden die systematischen Reviews von de Groth et al. (2017) [16] und Bauer et al. (2020) [153] herangezogen. Zusätzlich wurde eine nicht systematische Literaturrecherche durchgeführt (beschränkt auf Medline), um randomisierte Studien bei Patienten mit refraktärem vasodilatorischem Schock zu identifizieren und in denen Vasopressoren die Prüfintervention darstellten. Es konnte keine Studie zur Surrogatvalidierung des SOFA bei Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet identifiziert werden. Daher werden nachfolgend Studien mit anderem Design und gegebenenfalls auch abweichenden Studienpopulationen und Interventionen ergänzend dargestellt, was die Aussagesicherheit der Studienergebnisse selbstverständlich einschränkt.

Der SOFA-Score ist weithin als Screening-Instrument anerkannt, um eine Sepsis zu diagnostizieren und deren Verlauf zu überwachen, und findet sich dementsprechend auch in der deutschen S3-Leitlinie wieder [9, 47]. Das SOFA gilt als krankheitsübergreifendes Messinstrument, dessen Einsatz nicht auf Sepsis beschränkt ist [45, 46]. Nach der EMA-Sepsis-Leitlinie kann der SOFA-Score eingesetzt werden, um im Rahmen von klinischen Studien das Fortschreiten der Erkrankung bzw. Ansprechen auf die jeweilige Therapie zu erfassen. Davon unbenommen ist die Mortalität immer als Endpunkt zu erheben [15]. Das SOFA kann einerseits als Surrogat eingestuft werden, andererseits ist bei kritisch Kranken eine geringere Morbidität, im vorliegenden Fall das Versagen von Organen, schon für sich allein genommen relevant. Der Endpunkt Mortalität ist unter Umständen bei solchen Patienten nicht hinreichend sensitiv, da er durch Faktoren wie Alter oder Vorerkrankungen beeinflusst wird, auf die die Prüfinterventionen keinen Einfluss haben [16]. Die Ergebnisse einer Untersuchung bei über 1.300 Intensivpatienten legen nahe, dass bei Überlebenden eines septischen Schocks (28 Tage) ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl an Tagen, die ein Patient überlebt und nicht künstlich beatmet werden muss und keine Vasopressoren oder Nierenersatztherapien benötigt, und der Sterblichkeit nach einem, fünf und 10 Jahren besteht. Dies bedeutet, dass die Langzeitprognose von Patienten, die einen septischen Schock überlebt haben, deutlich besser ist je kürzer der Zeitraum ist, währenddessen die Organe akut versagen [154]. Der SOFA-Durchschnittswert bildet das Ausmaß der Organschädigung ab und erlaubt zusammen mit dem höchsten, gemessenen Wert verlässliche Aussagen zum Sterberisiko von Intensivpatienten. Das Ansprechen auf eine Therapie kann anhand der Änderung des SOFA-Scores im Krankheitsverlauf, insbesondere während der ersten 48 Stunden, erfasst werden. Der Zusammenhang zwischen dem Versagen von Organen und der Sterblichkeit wird durch mehrere Studien belegt [17].

Beobachtungsstudien

Eine groß angelegte Beobachtungsstudie der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin bei 3.147 Intensivpatienten, einschließlich 1.177 Patienten mit Sepsis und 462 Patienten mit septischem Schock, zeigt einen direkten Zusammenhang zwischen der Zahl der Organe, die versagen, und der Sterblichkeit auf der Intensivstation. Bei Patienten ohne Organversagen betrug die Mortalität 6 % und stieg bei Versagen von mindestens vier Organsystemen dramatisch auf etwa 65 % an (Werte geschätzt nach Abbildung). Jede Erhöhung des SOFA-Durchschnittswerts um einen Punkt erhöht das Risiko (OR) um das 1,6-Fache ([95 % KI 1,5, 1,6], $p < 0,001$), noch auf der Intensivstation zu versterben [155].

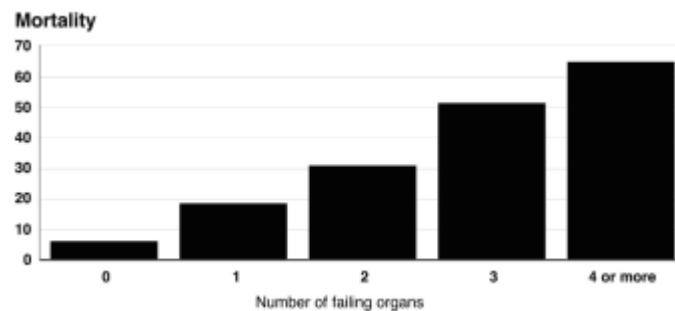


Abbildung 4-34: Sterberisiko auf der Intensivstation bei Intensivpatienten in Abhängigkeit von der Zahl der Organe, deren Funktion zum Zeitpunkt der Einweisung bereits entgleist war

Quelle: Vincent et al. (2006) [155]

Mehrere Studien bestätigen, dass das Herz-Kreislaufsystem gefolgt von den Nieren, dem Nervensystem und der Atmung den stärksten Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei kritisch Kranken hat [156].

Es liegt eine Vielzahl an Studien vor, die den Zusammenhang zwischen dem SOFA-Score und der Mortalität bei Patienten mit septischem Schock oder gemischten Krankheitsbildern untersucht haben. Die Studien zeigen, dass der SOFA-Score die Sterblichkeit und andere klinisch relevante Endpunkte wie ein Multiorganversagen mit meist mittlerer bis hoher Trennschärfe vorhersagen kann und anderen Instrumenten in der Regel gleichwertig oder überlegen ist [45, 157-168]. Dabei wurde die Trennschärfe mittels ROC-Kurven (receiver operating characteristic) ermittelt. Ein AUROC-Wert oberhalb von 0,8 gilt als starker Prädiktor, während andere Autoren bereits einen Wert von über 0,7 als prädiktiv einstufen [45, 163]. In Beobachtungsstudien bei kritisch Kranken schwankte die Trennschärfe, um zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu unterscheiden, zwischen 0,73 und 0,85 (ROC-Kurven), wenn der SOFA-Wert an einem festgelegten Tag im Studienverlauf betrachtet wurde. Der SOFA-Score ausgedrückt als Änderung bis zum zweiten bzw. dritten Tag wurde in einer Beobachtungsstudie untersucht und die Trennschärfe betrug 0,76 bzw. 0,62 [16]. In einer prospektiven Studie bei 127 Patienten mit septischem Schock in Spanien unterschied sich der SOFA-Score zum Zeitpunkt der Einweisung auf die Intensivstation zwar signifikant zwischen den Überlebenden und Verstorbenen, war jedoch kein Prädiktor für die 28-Tage-Sterblichkeit [169].

An einer prospektiven Beobachtungsstudie nahmen 329 Intensivpatienten mit septischem Schock teil. Für die Diagnose war es erforderlich, dass die Patienten hypoton waren oder Vasopressoren/Inotropika benötigten, um den Blutdruck nach erfolgloser Flüssigkeitstherapie aufrecht zu erhalten, und die Gewebedurchblutung gestört war. Der SOFA-Ausgangswert, die entsprechenden Werte nach 48 und 96 Stunden, der letzte sowie Höchstwert wiesen bei AUROC-Werten von 0,869 (95% KI nicht berichtet), 0,861, 0,910, 0,898 bzw. 0,906 eine gleichermaßen hohe Trennschärfe auf, um zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu unterscheiden. Dies traf auch auf die kardiale SOFA-Subskala zu bei AUROC-Werten von 0,694, 0,768, 0,833, 0,846 respektive 0,806. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um relativ schwer Erkrankte mit einem APACHE II-Durchschnittswert von $18,2 \pm 8,5$ Punkten, einem moderat erhöhten SOFA-Wert von $8,4 \pm 4,1$ Punkten und bereits bei Studieneinschluss deutlich eingeschränkter Herzkreislauffunktion ($2,5 \pm 1,1$ Punkte) [170].

In einer kleinen prospektiven Studie bei 46 Patienten mit septischem Schock, die auch nach Flüssigkeitstherapie noch hypoton blieben und eine vasoaktive Therapie benötigten, waren der kardiale SOFA-Ausgangswert ($0 \pm 0,2$ vs. $3 \pm 0,2$; $p < 0,0001$) und SOFA-Score zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Intensivstation ($1 \pm 0,5$ vs. $11 \pm 0,7$; $p < 0,0001$) bei den Überlebenden signifikant niedriger (besser) als bei den Verstorbenen [171].

An einer im Jahr 2020 durchgeführten, retrospektiven Studie in Korea nahmen 167 Notfallpatienten mit gesicherter Sepsis teil, deren MAP unterhalb von 60 mmHg lag. Als primärer Endpunkt war die 7-Tage-Mortalität definiert. Der SOFA wurde zweimal im Abstand von 24 Stunden in der Notfallambulanz erhoben. Der SOFA-Durchschnittswert (SD) lag bei $7,89 \pm 2,46$ Punkten und stieg bis zur Entlassung aus der Notfallambulanz um $0,99 \pm 2,19$ Punkte an. Der SOFA-Score bei Aufnahme in die Notfallambulanz zeigte bezüglich der 7-Tage-Sterblichkeit zusammen mit dem Laktatwert die höchste Trennschärfe von jeweils 0,711 (AUROC, KI nicht berichtet). Der 24 Stunden später erhobene SOFA-Wert wies eine hohe Trennschärfe von 0,835 auf. Bezogen auf die Änderung des SOFA-Scores berechnet über den Zeitraum Aufnahme bis zur Entlassung aus der Notfallambulanz ergab sich eine Trennschärfe von 0,764 [95 % KI 0,679, 0,848]. Der optimale Trennpunkt nach Youden lag bei 7 (Aufnahme) bzw. 11 Punkten (Entlassung). Bei kombinierter Betrachtung der Endpunkte Krankenhausmortalität, künstliche Beatmung und Einweisung auf die Intensivstation zeigte der SOFA-Ausgangswert und der korrespondierende Wert bei Entlassung aus der Notfallambulanz mit einer AUROC von 0,739 bzw. 0,863 unter allen untersuchten Messparametern (SIRS, qSOFA, NEWS, Laktat) die höchste Trennschärfe. Bezogen auf die Änderung des SOFA-Scores lag die Trennschärfe bei 0,741 [95 % KI 0,665, 0,817] und bei dieser Analyse erwies sich das SOFA als das am besten geeignete Einzelinstrument [172].

Bei 106 Patienten mit septischem Schock, die Katecholamine in sehr hohen Dosen von mindestens $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ erhalten hatten, zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen einem SOFA-Score von über 10 Punkten und einer Noradrenalin-Äquivalenzdosis oberhalb von $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p=0,015$). Lagen beide Faktoren gleichzeitig vor, stieg die 28-Tage-Sterblichkeit dramatisch von 36 % bei einem SOFA-Score von über 10 Punkten und 58,3 % bei einer Noradrenalin-Äquivalenzdosis von über $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ auf 86,4 % an (OR 11,9 [KI 3,52,

40,04], $p < 0,001$). Bei der logistischen Regressionsanalyse erwies sich eine durchschnittliche Noradrenalin-Äquivalenzdosis oberhalb von $0,75 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ als der stärkste Prädiktor der ITS-Mortalität (OR 6,04 [KI 2,42, 15,06, $p < 0,001$]) [7]. Bei diesen Patienten war die Erkrankung vermutlich bereits zu sehr fortgeschritten und/oder die Vasopressor-bedingte Toxizität zu hoch, sodass das SOFA für sich genommen keinen sehr großen Einfluss mehr auf die Sterblichkeit hatte.

Eine prospektive Studie bei 1.449 hauptsächlich europäischen Intensivpatienten im Auftrag der europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin zeigt, dass die Änderung des SOFA-Scores linear mit der Sterblichkeit auf der Intensivstation korreliert (Bestimmtheitsmaß R^2 0,682) [44]. Das Konfidenzintervall liegt nicht vor, sodass das Ausmaß der Korrelation nicht bewertet werden kann (hohe Korrelation gemäß IQWiG: R^2 mindestens 0,72, mittlere Korrelation: R^2 unter 0,72 aber größer als 0,49 jeweils bezogen auf die untere Grenze des 95 % KI) [173]. Die Änderung des SOFA (AUROC 0,742, Standardfehler 0,017) waren ebenso wie der SOFA-Höchstwert (0,847, 0,012) und der Score zum Zeitpunkt der Einweisung (0,772, 0,015) geeignet, um die Sterblichkeit auf der Intensivstation mit hoher Trennschärfe vorherzusagen. Dabei war der Höchstwert dem Endpunkt Änderung des SOFA-Scores überlegen ($p < 0,001$). Die Änderung des SOFA-Scores verblieb auch dann ein signifikanter Prädiktor für die Sterblichkeit, wenn die Ausgangswerte zum Zeitpunkt der Einweisung in die Analyse eingingen. Bezogen auf die Einzelskalen hatten der kardiale (AUROC 0,802, Standardfehler 0,015), renale (0,739, 0,016) und respiratorische Score (0,736, 0,016) den größten Vorhersagewert, der Gesamtscore war den Einzelscores jedoch hinsichtlich der Trennschärfe signifikant überlegen (AUROC 0,847, Standardfehler 0,012; jeweils $p \leq 0,005$ vs. Einzelskalen). Das Risiko (OR, 95 % KI), noch auf der Intensivstation zu versterben, war bei einem Unterschied von nur einem Punkt um das 1,361-Fache ([1,303, 1,421]; $p < 0,001$) bzw. das 1,367-Fache ([1,303, 1,432], $p < 0,001$) bezogen auf den SOFA-Score zum Zeitpunkt der Einweisung bzw. dessen Änderung erhöht. Es konnte gezeigt werden, dass das Sterberisiko mit zunehmendem Score bei allen mittels SOFA erfassten Organsystemen ansteigt und bei 91,3% liegt, wenn es zu einem Multiorganversagen alle Organsysteme betreffend kommt. Nach den Ergebnissen einer logistischen Regressionsanalyse, bei der eine Änderung der jeweiligen Subskalen um einen Punkt betrachtet wurde, hat das Herzkreislaufsystem den stärksten Einfluss auf die Mortalität (OR 1,68 [95 % KI 1,49, 1,91]) gefolgt von den Organsystemen Nieren (1,46 [1,29, 1,64]), Nervensystem (1,40 [1,28, 1,55]), Blutgerinnung (1,22 [1,06, 1,40]) und Atmung (1,18 [1,01, 1,38]). Bei dieser Analyse hatte die Leberfunktion keinen Einfluss auf die Mortalität (OR 0,82 [95 % KI 0,60, 1,11]) [44]. Hinsichtlich der Aussagesicherheit der Studie ist zu berücksichtigen, dass die Studie im Jahr 1995 stattgefunden hat und das Patientenkollektiv abweichend ist.

Ferreira et al. (2001) untersuchten in einer prospektiven Beobachtungsstudie in Belgien bei 352 Intensivpatienten den Zusammenhang zwischen der Sterblichkeit auf der Intensivstation und dem SOFA-Score in verschiedenen Operationalisierungen. Der SOFA-Score wurde zum Zeitpunkt der Einweisung und anschließend alle 48 Stunden bis zur Entlassung erhoben. Dabei ging jeweils der schlechteste Werte während der letzten 24 Stunden in die Berechnung ein. Neben dem Gesamtscore, bei dem alle Tageswerte berücksichtigt wurden, wurden der

Durchschnittswert (Gesamtscore in Relation zur Dauer des Intensivaufenthalts) und die Änderung bezogen auf den Wert zum Zeitpunkt der Einweisung berechnet. Bei einem SOFA-Ausgangswert von bis zu 9 Punkten betrug die Sterblichkeit weniger als 33 %, während die Sterblichkeit beginnend mit Werten über 11 Punkten dramatisch auf 95 % anstieg. Auch bei Betrachtung des Höchst- und Durchschnittswerts zeigten sich gleichgerichtete Effekte. Nach den Ergebnissen einer univariaten, logistischen Regressionsanalyse stellt der SOFA-Durchschnittswert den stärksten Prädiktor für die Mortalität dar mit einem OR von 3,06 [95 % KI 2,36, 3,97], $p < 0,001$) gefolgt von dem SOFA-Höchstwert (OR 1,59 [95 % KI 1,43, 1,76]; $p < 0,001$) und der Änderung bis zur 48igsten Stunde (OR 1,52 [95 % KI 1,29, 1,78]; $p < 0,001$). Das Risiko, noch auf der Intensivstation zu versterben, war unabhängig von der jeweiligen Operationalisierung des SOFA in jedem Fall signifikant erhöht. Unabhängig von den Ausgangswerten war das Risiko, zu versterben, um mindestens 50 % erhöht, wenn sich der SOFA-Score im Verlauf der Erkrankung verschlechterte, zwischen 27 % bis zu 35 % erhöht, wenn die Werte stabil blieben, und weniger als 27 %, wenn sich der SOFA-Score verbesserte. Das SOFA hatte einen höheren Vorhersagewert, wenn die Werte innerhalb der ersten 48 Stunden (wie in der ATHOS-3-Studie) und nicht später erhoben wurden. Der SOFA-Höchst- und Durchschnittswert wiesen bei Trennpunkten von >8 bzw. >2 Punkten die höchsten AUROC von 0,90 [95 % KI 0,86, 0,93] bzw. 0,88 [95 % KI 0,84, 0,92] auf. Bei Berechnung des SOFA-Scores nach 48 Stunden (Trennpunkt >7 Punkte) bzw. der Änderung bis zur 48igsten Stunde (Trennpunkt: Jede Änderung) betrug die AUROC 0,84 [95 % KI 0,78, 0,88] bzw. 0,76 [95 % KI 0,69, 0,82] [17]. Hinsichtlich der Aussagesicherheit der Studie ist zu berücksichtigen, dass die Studie im Jahr 1999 stattgefunden hat und das Patientenkollektiv abweichend ist.

Meta-Analysen und systematische Reviews

Bauer et al. (2020) haben eine Meta-Analyse und systematischen Review durchgeführt, u. a. um den Zusammenhang zwischen dem SOFA-Score in verschiedenen Operationalisierungen und der Mortalität bei Patienten mit Sepsis und septischem Schock zu untersuchen. Es wurden nur Studien in Europa, Nordamerika und Australien/Neuseeland eingeschlossen, um sicher zu stellen, dass die Versorgungsstandards vergleichbar sind. Der Zusammenhang zwischen der 30-/90-Tage-Mortalität und den SOFA-Scores wurde unter Einsatz eines linearen Regressionsmodells analysiert und das Bestimmtheitsmaß R^2 berechnet. Die Endpunkte 30-Tage- bzw. 90-Tage-Mortalität wurden in 80 bzw. 37 Studien bei Patienten mit septischem Schock erhoben. Es handelte sich meist um prospektive Kohortstudien gefolgt von randomisiert kontrollierten Studien, retrospektiven Kohortstudien und anderen Studientypen. Erwartungsgemäß zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Mortalität und dem SOFA-Score. Dieser Zusammenhang war bei Betrachtung der 90-Tage-Mortalität bei Patienten mit septischem Schock besonders deutlich und jede Erhöhung des SOFA um einen Punkt steigerte die Mortalität um 2,4 %. Die Korrelation zwischen diesen beiden Variablen war bei einem R^2 -Wert von 0,2154 allerdings nur relativ schwach. Das Bestimmtheitsmaß R^2 für den Zusammenhang zwischen der Sterblichkeit nach 30 Tagen und einem hohen SOFA-Score betrug 0,1654 bei septischem Schock [153].

De Grooth et al. (2018) gingen im Rahmen eines systematischen Reviews der Frage nach, wodurch die in randomisierten Studien beobachtete Heterogenität bezogen auf die Sterblichkeit bei Patienten mit septischen Schock bedingt ist, insbesondere in Anbetracht der mittlerweile standardisierten Diagnose. Dabei wurden nur Studien berücksichtigt, die im Zeitraum zwischen 2006 und 20.01.2018 publiziert wurden, um die Auswahl auf Studien zu beschränken, bei denen die im Jahr 2004 veröffentlichten Leitlinien der „Surviving Sepsis Campaign“ aller Wahrscheinlichkeit nach umgesetzt und heutige Standards eingehalten wurden. Es gingen die jeweiligen Kontrollgruppen in die Analyse ein und falls die Studie zwei Standardtherapiearme umfasste, wurde der Mittelwert aus beiden Gruppen gebildet. Es wurde der Endpunkt 28-Tage-Mortalität untersucht und für den Fall, dass dieser nicht berichtet wurde, wurde der Endpunkt mittels linearer Regression geschätzt. Es wurden insgesamt 65 Studien bei 8.634 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Patienten mit ausschließlich Vasopressor-abhängigem Schock nahmen an 28 Studien teil und die Heterogenität in Bezug auf den Endpunkt 28-Tage-Mortalität war bei einem $I^2 = 93\%$ sehr hoch. Die durchschnittliche Sterberate unterschied sich zwischen den Studien nicht abhängig davon, wie der septische Schock definiert war. Auch bei Betrachtung der Gesamtheit aller Studien war die Heterogenität bei einem $I^2 = 93\%$ sehr hoch (95 % Vorhersageintervall 13,5 % bis 71,7 %). Für die Variable SOFA-Score betrug das Bestimmtheitsmaß bei univariater Analyse $R^2 = 0,33$ und das Ergebnis war bei einem p-Wert von 0,007 signifikant. Bei der multivariaten Analyse betrug das standardisierte Regressionsgewicht $\beta = 0,39$ (standardisierter Standardfehler 0,17, $p=0,019$) für den SOFA-Ausgangswert als unabhängige Variable. In das finale multivariate Modell gingen die unabhängigen Variablen SOFA, der Anteil derjenigen Patienten, die künstlich beatmet werden mussten und auf Vasopressoren angewiesen waren, sowie der Kreatininwert ein und das R^2 betrug bei der kombinierten Analyse 0,41 bei weiterhin hoher Heterogenität ($I^2 = 82\%$, $p<0,0001$). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass der SOFA-Ausgangswert ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität ist, obwohl das SOFA lediglich 33 % der Variabilität hinsichtlich der Mortalität erklärt [174].

Da der SOFA-Score zunehmend als Endpunkt im Rahmen von randomisierten Studien bei Intensivpatienten erhoben wird, untersuchten de Grooth et al. (2017) mittels eines systematischen Reviews und einer Meta-Regression den Zusammenhang zwischen dem SOFA und der Mortalität und welche SOFA-Operationalisierung zu diesem Zweck am besten geeignet ist. Bei der Analyse wurden in englischer Sprache publizierte, randomisierte Studien bei erwachsenen Intensivpatienten berücksichtigt, vorausgesetzt, es wurden beide Endpunkte berichtet. Die Änderungssensitivität (Responsivität) des SOFA wurde als Koeffizient berechnet, der die Steigung zwischen dem standardisierten Gruppenunterschied bezogen auf den SOFA-Score und der Mortalität ausgedrückt als OR beschreibt. Zusätzlich wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 und als Maß für die Heterogenität I^2 ermittelt. Es wurden insgesamt 87 Studien bei der Analyse berücksichtigt. Eine (schwere) Sepsis oder septischer Schock war die häufigste Diagnose (40 %). Die Änderungssensitivität (Steigung) bezogen auf den Zusammenhang zwischen den SOFA-Werten und der Mortalität betrug 0,49 [95 % KI 0,17, 0,82] und war bei niedrigerer Heterogenität ($I^2 = 5\%$) und einem p-Wert von 0,006 signifikant. Über alle Studien und Operationalisierungen hinweg erklärte der SOFA allerdings lediglich 9 % der Mortalitätsereignisse ($R^2 = 9\%$), sodass keine Korrelation vorliegt. Dies betraf auch

andere SOFA-Operationalisierungen wie z. B. der Wert zu einem festgelegten, frühen oder späten Zeitpunkt. Die Änderung des SOFA im Krankheitsverlauf wurde in insgesamt 25 Studien untersucht und die Studienergebnisse waren im Vergleich zu den anderen Operationalisierungen deutlich konsistenter. Die Änderungssensitivität (Steigung) betrug 0,7 ($p=0,004$) ohne Heterogenität ($I^2 = 0\%$). Die Änderung des SOFA erklärte 32 % (R^2) der Mortalitätsereignisse und bezogen auf die Änderung zu einem festen Zeitpunkt 35 % (R^2 , Steigung: 0,74, $p=0,015$, $I^2 = 0\%$). Eine Subgruppenanalyse beschränkt auf Patienten mit Sepsis oder septischem Schock bestätigt, dass der SOFA-Wert an einem festgelegten Tag als Surrogat ungeeignet ist. Bei Betrachtung der Änderung (14 Studien) bzw. Änderung bis zu einem festgelegten Tag (11 Studien) betrug die Steigung [95 % KI] als Maß für die Responsivität 0,77 [0,15, 1,40] bzw. 1,01 [0,23, 1,78] und beide Ergebnisse waren mit $p=0,091$ bzw. $p=0,064$ nicht signifikant. Die Heterogenität war sehr gering (I^2 2 % bzw. 5 %) und 28 % bzw. 36 % (R^2) der Mortalitätsereignisse wurden durch den jeweiligen SOFA-Endpunkt erklärt. Wurde die Analyse auf qualitativ hochwertige Studien beschränkt (Jadad-Score von mindestens drei), zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Änderung des SOFA unabhängig vom Zeitpunkt der Messung (Steigung 0,78 [95 % KI 0,26, 1,29], $p=0,023$, $I^2 = 0\%$) oder Änderung bezogen auf einen bestimmten Tag (Steigung 0,74 [95 % KI 0,19, 1,29], $p=0,049$, $I^2 = 0\%$) und der Sterblichkeit. Die SOFA-Endpunkte erklärten 36 % bzw. 37 % (R^2) der Mortalität. Bei Betrachtung des SOFA-Höchstwerts deutete sich ebenfalls ein Zusammenhang an, der Endpunkt wurde aber vermutlich in zu wenigen Studien erhoben, sodass das Ergebnis nicht signifikant war. Unterscheidet sich das Delta-SOFA zwischen den Behandlungsgruppen um einen bzw. einen halben Punkt entspricht dies einem theoretischen Sterberisiko (OR) von 2 bzw. 1,4. Auch in Anbetracht des vergleichsweise niedrigen Bestimmtheitsmaßes stuften die Autoren die Korrelation zwischen dem Endpunkt Änderung des SOFA und der Mortalität als hoch ein [16].

Klinische Betrachtung

Der SOFA-Score bildet das Organversagen oder die Wiederherstellung der Organfunktion direkt ab. Der Zusammenhang zwischen einem Organversagen und der Sterblichkeit konnte vielfach bei unterschiedlichen Patientengruppen gezeigt werden. Bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet oder allgemeiner betrachtet Patienten mit septischem oder distributivem Schock handelt es sich um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, deren Krankheitsverlauf auch durch andere, nicht therapieassoziierte Faktoren wie z. B. das Alter oder Vorerkrankungen beeinflusst wird. Dies ist bei der Bewertung der in der Literatur beschriebenen Korrelationen zu berücksichtigen, um das Sterberisiko abzuschätzen. In mehreren Studien wies das SOFA eine mittlere bis hohe Trennschärfe auf, um zwischen Überlebenden und Verstorbenen zu unterscheiden. Das SOFA ist international und auch in Deutschland Teil der Sepsis-Definition [9, 10] und daher als Maß für die Krankheitsschwere in Fachkreisen weithin anerkannt. Der SOFA-Score ist bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet zwar nicht als Surrogat für die Mortalität validiert, wird jedoch als valider Endpunkt eingestuft, da die Skala das Ausmaß der Organschädigung abbildet. Ein Trennpunkt ist aus der vorliegenden Literatur nicht ableitbar, allerdings legen die Daten nahe, dass bereits geringe Unterschiede oder Änderungen des SOFA klinisch relevant sein können.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Orpha –Devel Handels und Vertriebs GmbH, Fachinformation. Empressin 40 I.E./2 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. URL: https://www.amomed.com/wp-content/uploads/2017/10/DE_VAS_Empressin_SPC-1.pdf, [Aufgerufen am: 24.03.2021]. März 2019
2. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsauforderung 2018-B-274. Angiotensin II zur Behandlung der Hypotonie bei Erwachsenen mit septischem oder anderem distributiven Schock. [Aufgerufen am: 20.12.2020]. 2. April 2019
3. Standl, T., Annecke, T., Cascorbi, I., Heller, A. R., Sabashnikov, A. et al. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. Deutsches Arzteblatt international 2018; 115(45): 757-768.
4. La Jolla Pharmaceutical II B.V., Fachinformation. GIAPREZA 2,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Aufgerufen am: 05.01.2021]. 2020
5. Wakefield, B. J., Busse, L. W., Khanna, A. K. Angiotensin II in Vasodilatory Shock. Critical care clinics 2019; 35(2): 229-245.
6. Jentzer, J. C., Vallabhajosyula, S., Khanna, A. K., Chawla, L. S., Busse, L. W. et al. Management of Refractory Vasodilatory Shock. Chest 2018; 154(2): 416-426.
7. Auchet, T., Regnier, M. A., Girerd, N., Levy, B. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. Annals of intensive care 2017; 7(1): 43.
8. Pollard, S., Edwin, S. B., Alaniz, C. Vasopressor and Inotropic Management Of Patients With Septic Shock. P & T : a peer-reviewed journal for formulary management 2015; 40(7): 438-50.
9. Brunkhorst, F. M., Weigand, M. A., Pletz, M., Gastmeier, P., Lemmen, S. W. et al. [S3 Guideline Sepsis-prevention, diagnosis, therapy, and aftercare : Long version]. Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin 2020; 115(Suppl 2): 37-109.

10. Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical care medicine* 2017; 45(3): 486-552.
11. Bassi, E., Park, M., Azevedo, L. C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Critical care research and practice* 2013; 2013: 654708.
12. Tumlin, J. A., Murugan, R., Deane, A. M., Ostermann, M., Busse, L. W. et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Critical care medicine* 2018; 46(6): 949-957.
13. Maheshwari, K., Nathanson, B. H., Munson, S. H., Khangulov, V., Stevens, M. et al. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive care medicine* 2018; 44(6): 857-867.
14. Vincent, J. L., Nielsen, N. D., Shapiro, N. I., Gerbasi, M. E., Grossman, A. et al. Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database. *Annals of intensive care* 2018; 8(1): 107.
15. European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of sepsis. CHMP/EWP/4713/03. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-sepsis_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2020]. 01.06.2006
16. de Grooth, H. J., Geenen, I. L., Girbes, A. R., Vincent, J. L., Parienti, J. J. et al. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Critical care (London, England)* 2017; 21(1): 38.
17. Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Mélot, C., Vincent, J. L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama* 2001; 286(14): 1754-8.
18. La Jolla Pharmaceutical Company, A phase 3, placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study of LJPC-501 in patients with catecholamine-resistant hypotension (CRH). LJ501-CRH01, Klinischer Studienbericht, [Aufgerufen am: 21.12.2020]. 21. Juni 2017
19. Kato, R., Pinsky, M. R. Personalizing blood pressure management in septic shock. *Annals of intensive care* 2015; 5(1): 41.

20. La Jolla Pharmaceutical Company, Studie LJ501-CRH01 (ATHOS-3-Studie). G-BA-Zusatzanalysen. [Aufgerufen am: 15.03.2021]. 2020, 2021
21. Park, S. Y., Lee, H. B. Prevention and management of delirium in critically ill adult patients in the intensive care unit: a review based on the 2018 PADIS guidelines. *Acute and critical care* 2019; 34(2): 117-125.
22. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0121_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf, [Aufgerufen am: 14.01.2021]. August 2018
23. Zoremba, N., Coburn, M. Delir im Krankenhaus. *Dtsch Arztebl International* 2019; 116(7): 101-6.
24. European Medicines Agency, Assessment report. Giapreza. International non-proprietary name: angiotensin II. Procedure No. EMEA/H/C/004930/0000. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 22.12.2020]. 27.06.2019
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). URL: https://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3_LL_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf, [Aufgerufen am: 10.02.2021]. 15.10.2015
26. Antonucci, E., Gleeson, P. J., Annoni, F., Agosta, S., Orlando, S. et al. Angiotensin II in Refractory Septic Shock. *Shock (Augusta, Ga.)* 2017; 47(5): 560-566.
27. Brand, D. A., Patrick, P. A., Berger, J. T., Ibrahim, M., Matela, A. et al. Intensity of Vasopressor Therapy for Septic Shock and the Risk of In-Hospital Death. *Journal of pain and symptom management* 2017; 53(5): 938-943.
28. FDA, Prescribing Information. VASOPRESSIN injection, for intravenous use. . URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212593s0001bl.pdf, [Aufgerufen am: 14.01.2021]. August 2020

29. Buckley, M. S., Barletta, J. F., Smithburger, P. L., Radosevich, J. J., Kane-Gill, S. L. Catecholamine Vasopressor Support Sparing Strategies in Vasodilatory Shock. *Pharmacotherapy* 2019; 39(3): 382-398.
30. Avni, T., Lador, A., Lev, S., Leibovici, L., Paul, M. et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* 2015; 10(8): e0129305.
31. McIntyre, W. F., Um, K. J., Alhazzani, W., Lengyel, A. P., Hajjar, L. et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018; 319(18): 1889-1900.
32. La Jolla Pharmaceutical Company, LJPC-501 (ANGIOTENSIN II). SUPPLEMENT TO LJ501-CRH01 CLINICAL STUDY REPORT: RESULTS OF ADDITIONAL ANALYSES. LJ501-CRH01: A PHASE 3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER STUDY OF LJPC-501 IN PATIENTS WITH CATECHOLAMINE-RESISTANT HYPOTENSION (CRH). [Aufgerufen am: 10.01.2021]. 24.05.2018
33. Blanco, J., Muriel-Bombín, A., Sagredo, V., Taboada, F., Gandía, F. et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical care (London, England)* 2008; 12(6): R158.
34. Jadhav, A. P., Sadaka, F. G. Angiotensin II in septic shock. *The American journal of emergency medicine* 2019; 37(6): 1169-1174.
35. Rehberg, S. Differenzierter Einsatz kardiovaskulär wirksamer Substanzen. *Intensivmedizin Up2date* 2018; 14: 147-164.
36. Sharman, A., Low, J. Vasopressin and its role in critical care. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* 2008; 8(4): 134-137.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. Juli 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 12.10.2020 B2, in Kraft getreten am 13. Oktober 2020. [Aufgerufen am: 20.12.2020].
38. Food and Drug Administration, Clinical Review. NDA 209360. LJPC-501 (Angiotensin II). [Aufgerufen am: 22.12.2020]. 2017

39. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA* 2006; 94(4): 451-5.
40. Cochrane Group, Lefebvre C, G. J., Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Rader T, Shokraneh F, Thomas J, Wieland LS. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. . *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6,1 (updated September 2020). URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>, [Aufgerufen am: 20.01.2021]. 2020
41. Bernardelli, A. K., Da Silva, R., Corrêa, T., Da Silva-Santos, J. E. Vasoplegia in sepsis depends on the vascular system, vasopressor, and time-point: a comparative evaluation in vessels from rats subjected to the cecal ligation puncture model. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 2016; 94(11): 1227-1236.
42. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. [Aufgerufen am: 09.01.2021]. 28.12.2019
43. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016; 315(8): 801-10.
44. Moreno, R., Vincent, J. L., Matos, R., Mendonça, A., Cantraine, F. et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive care medicine* 1999; 25(7): 686-96.
45. Hantke, M., Holzer, K., Thöne, S., Schmandra, T., Hanisch, E. [The SOFA score in evaluating septic illnesses. Correlations with the MOD and APACHE II score]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2000; 71(10): 1270-6.
46. Minne, L., Abu-Hanna, A., de Jonge, E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Critical care (London, England)* 2008; 12(6): R161.

47. Lambden, S., Laterre, P. F., Levy, M. M., Francois, B. The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Critical care (London, England)* 2019; 23(1): 374.
48. Khanna, A., English, S. W., Wang, X. S., Ham, K., Tumlin, J. et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *The New England journal of medicine* 2017; 377(5): 419-430.
49. Pham, T., Brochard, L. J., Slutsky, A. S. Mechanical Ventilation: State of the Art. *Mayo Clinic proceedings* 2017; 92(9): 1382-1400.
50. Mebazaa, A., Laterre, P. F., Russell, J. A., Bergmann, A., Gattinoni, L. et al. Designing phase 3 sepsis trials: application of learned experiences from critical care trials in acute heart failure. *Journal of intensive care* 2016; 4: 24.
51. La Jolla Pharmaceutical Company, CTD-Modul 2.5 Giapreza. [Aufgerufen am: 14.04.2021]. 2019
52. La Jolla Pharmaceutical Company, Statistical Analysis Plan: LJ501-CRH01. A Phase 3, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Multi-Center Study of LJPC-501 in Patients with Catecholamine-Resistant Hypotension (CRH). Revision No. 3. [Aufgerufen am: 21.12.2020]. 31.01.2015, Amendment 1: 22.12.2016
53. Luethi, N., Bailey, M., Higgins, A., Howe, B., Peake, S. et al. Gender differences in mortality and quality of life after septic shock: A post-hoc analysis of the ARISE study. *Journal of critical care* 2020; 55: 177-183.
54. Pepper, D. J., Sun, J., Welsh, J., Cui, X., Suffredini, A. F. et al. Increased body mass index and adjusted mortality in ICU patients with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2016; 20(1): 181.
55. Atrash, A., de Vasconcellos, K., Low albumin levels are associated with mortality in the critically ill: A retrospective observational study in a multidisciplinary intensive care unit. 2020. URL: <http://sajcc.org.za/index.php/SAJCC/article/view/414>, [Aufgerufen am: 17.03.2021]. 2020
56. Qian, Songzan, Jin, Duo, Chen, Zhibo, Ye, Yin-Cai, Xiang, Wei-Wei, Ye, L., Pan, Jingye, Hypoalbuminemia, a novel prognostic factor for prediction of long-term outcomes in critically ill patients with septic shock[Aufgerufen am: 13.02.2021]. 2019

57. Abril, M. K., Khanna, A. K., Kroll, S., McNamara, C., Handisides, D. et al. Regional differences in the treatment of refractory vasodilatory shock using Angiotensin II in High Output Shock (ATHOS-3) data. *Journal of critical care* 2019; 50: 188-194.
58. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine* 1985; 13(10): 818-29.
59. Ho, K. M. Combining sequential organ failure assessment (SOFA) score with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality of critically ill patients. *Anaesthesia and intensive care* 2007; 35(4): 515-21.
60. Chawla, L. S., Chen, S., Bellomo, R., Tidmarsh, G. F. Angiotensin converting enzyme defects in shock: implications for future therapy. *Critical care (London, England)* 2018; 22(1): 274.
61. Chawla, L. S., Busse, L., Brasha-Mitchell, E., Davison, D., Honiq, J. et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Critical care (London, England)* 2014; 18(5): 534.
62. Busse, L. W., McCurdy, M. T., Ali, O., Hall, A., Chen, H. et al. The effect of angiotensin II on blood pressure in patients with circulatory shock: a structured review of the literature. *Critical care (London, England)* 2017; 21(1): 324.
63. Hessler, M., Arnemann, P. H., Seidel, L., Kampmeier, T., Rehberg, S. et al. ATHOS-3 and the knights of the round table-the search for the holy grail of vasopressors. *Journal of thoracic disease* 2017; 9(9): 2788-2791.
64. Chawla, L. S., Russell, J. A., Bagshaw, S. M., Shaw, A. D., Goldstein, S. L. et al. Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock 3 (ATHOS-3): protocol for a phase III, double-blind, randomised controlled trial. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 2017; 19(1): 43-49.
65. European Medicines Agency, Note for guidance on studies in support of special populations: Geriatrics (CPMP/ICH/379/95). [Aufgerufen am: 10.01.2021]. 1994
66. van Rooyen, J. M., Poglitsch, M., Huisman, H. W., Mels, C., Kruger, R. et al. Quantification of systemic renin-angiotensin system peptides of hypertensive black and white African men established from the RAS-Fingerprint®. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS* 2016; 17(4).

67. Ham, K. R., Boldt, D. W., McCurdy, M. T., Busse, L. W., Favory, R. et al. Sensitivity to angiotensin II dose in patients with vasodilatory shock: a prespecified analysis of the ATHOS-3 trial. *Annals of intensive care* 2019; 9(1): 63.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. URL: file:///C:/Users/barbara/AppData/Local/Temp/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf, [Aufgerufen am: 22.12.2020]. 2020
69. Gartlehner, G., Moore, C. G. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 2008; 24(2): 170-177.
70. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N., Abrams, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(9): 753-67.
71. Song, F., Loke, Y. K., Walsh, T., Glenny, A. M., Eastwood, A. J. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.
72. Salanti, G., Marinho, V., Higgins, J. P. T. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J. Clin. Epidemiol.* 2009; 62(8): 857-864.
73. Klijian, A., Khanna, A. K., Reddy, V. S., Friedman, B., Ortoleva, J. 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. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2021; 35(1): 51-58.
74. Bellomo, R., Forni, L. G., Busse, L. W., McCurdy, M. T., Ham, K. R. et al. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2020; 202(9): 1253-1261.
75. Bellomo, R., Wunderink, R. G., Szerlip, H., English, S. W., Busse, L. W. et al. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Critical care (London, England)* 2020; 24(1): 43.
76. La Jolla Pharmaceutical Company, A Phase 3 Study of LJPC-501 in Patients With Catecholamine-Resistant Hypotension. NCT02338843. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338843>, [Aufgerufen am: 23.12.2020]. 27.03.2018

77. La Jolla Pharmaceutical Company, A Phase 3 Study of LJPC-501 in Patients With Catecholamine-Resistant Hypotension (ATHOS-3). NCT02338843 Results. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02338843>, [Aufgerufen am: 23.12.2020]. 27.03.2018

78. 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). EUDRA-CT 2015-002448-15,. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002448-15/GB/>, [Aufgerufen am: 10.01.2021]. 15.01.2016

79. ICTRP, A Phase 3 Study of LJPC-501 in Patients With Catecholamine-Resistant Hypotension. NCT02338843. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02338843>, [Aufgerufen am: 23.12.2020]. 2015

80. La Jolla Pharmaceutical Company, Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Giapreza®. [Aufgerufen am: 14.04.2021]. 2019

81. 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), EudraCT-No. 2015-002448-15. Klinische Prüfungen. URL: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#_DEFANCHOR_, [Aufgerufen am: 15.05.2021]. 22.02.2017

82. ClinicalTrials.gov, A Phase 3 Study of LJPC-501 in Patients With Catecholamine-Resistant Hypotension. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02338843>, [Aufgerufen am: 23.12.2020]. 2015

83. EU Clinical Trials Register, Company, L. J. P. A Phase 3, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Multi-Center Study of LJPC-501 in Patients with Catecholamine-Resistant Hypotension (CRH). Study results. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002448-15/results>, [Aufgerufen am: 10.01.2021]. 14.03.2018

84. ClinicalTrials.gov, A Study of LJPC-501 in Paediatric Patients With Hypotension Associated With Distributive or Vasodilatory Shock. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03623529>, [Aufgerufen am: 23.12.2020]. 2018

85. Katoonizadeh, A., Decaestecker, J., Wilmer, A., Aerts, R., Verslype, C. et al. MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver 2007; 27(3): 329-34.

86. Kim, W. Y., Hong, S. B. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberculosis and respiratory diseases* 2016; 79(2): 53-7.

87. Sagnella, G. A. Why is plasma renin activity lower in populations of African origin? *Journal of human hypertension* 2001; 15(1): 17-25.

88. Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D. O., Hartmann, M., Hartog, C. S., Welte, T. et al. Fallzahlen und Sterblichkeitsraten von Sepsis-Patienten im Krankenhaus. *Dtsch Arztebl International* 2016; 113(10): 159-66.

89. Engel, C., Brunkhorst, F. M., Bone, H. G., Brunkhorst, R., Gerlach, H. et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive care medicine* 2007; 33(4): 606-18.

90. Levy, M. M., Artigas, A., Phillips, G. S., Rhodes, A., Beale, R. et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *The Lancet. Infectious diseases* 2012; 12(12): 919-24.

91. OECD, Beyond Containment: Health systems responses to COVID-19 in the OECD. URL: https://read.oecd-ilibrary.org/view/?ref=119_119689-ud5comtf84&Title=Beyond%20Containment:Health%20systems%20responses%20to%20COVID-19%20in%20the%20OECD, [Aufgerufen am: 20.12.2020]. 2020

92. Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Freigabe des Berichts des IQTIG zur Veröffentlichung: Qualitätssicherungsverfahren Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Sepsis - Konzeptstudie. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4382/2020-07-16_Freigabe-IQTIG-Bericht_Konzeptstudie-QS-Sepsis.pdf, [Aufgerufen am: 10.02.2021]. 16.07.2020

93. Scheer, C. S., Fuchs, C., Kuhn, S. O., Vollmer, M., Rehberg, S. et al. Quality Improvement Initiative for Severe Sepsis and Septic Shock Reduces 90-Day Mortality: A 7.5-Year Observational Study. *Critical care medicine* 2017; 45(2): 241-252.

94. Institut der deutschen Wirtschaft, IW-Report 14/2020. Wie steht es um Deutschlands Krankenhausinfrastruktur? Überblick und internationaler Vergleich. URL: https://www.iwkoeln.de/fileadmin/user_upload/Studien/Report/PDF/2020/IW-Report_2020_Krankenhauskapazitaeten.pdf, [Aufgerufen am: 15.01.2021]. 2020

95. La Jolla Pharmaceutical Company, Clinical Study Protocol: LJ501-CRH01. A Phase 3, Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Multi-Center Study of LJPC-501 in Patients with Catecholamine-Resistant Hypotension (CRH). Revision Number: 1.0. [Aufgerufen am: 21.12.2020]. 05.12.2014
96. Weis, S., Dickmann, P., Pletz, M. W., Coldewey, S. M., Gerlach, H. et al. Sepsis 2017: Eine neue Definition führt zu neuen Konzepten. Dtsch Arztebl International 2017; 114(29-30): 1424-1431.
97. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung, Weis, S., Pletz, M. W., Bauer, M. Sepsis – neue Definition, neue Kontroversen[Aufgerufen am: 06.01.2021]. 2017
98. Brunkhorst, F. M., Gastmeier, P., Abu Sin, M. [Current aspects of the definition and diagnosis of sepsis and antibiotic resistance]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2018; 61(5): 562-571.
99. Reinhart, K., Brunkhorst, F. M., Bone, H. G., Bardutzky, J., Dempfle, C. E. et al. [Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]. Der Anaesthesist 2010; 59(4): 347-70.
100. Shankar-Hari, M., Harrison, D. A., Rubenfeld, G. D., Rowan, K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. British journal of anaesthesia 2017; 119(4): 626-636.
101. Mehta, Y., Kochhar, G. Sepsis and Septic Shock. Journal of Cardiac Critical Care TSS 2017; 01(01): 003-005.
102. Ranzani, O. T., Monteiro, M. B., Ferreira, E. M., Santos, S. R., Machado, F. R. et al. Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock. Revista Brasileira de terapia intensiva 2013; 25(4): 270-8.
103. Bodmann, K. F., Höhl, R., Krüger, W., Grabein, B., Graninger, W. Calculated initial parenteral treatment of bacterial infections: Sepsis. GMS infectious diseases 2020; 8: Doc09.
104. Schmidt, G. A., Mandel, J. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults. UpToDate 17.04.2020.

105. Kastrup, M., Braun, J., Kaffarnik, M., von Dossow-Hanfstingl, V., Ahlborn, R. et al. Catecholamine dosing and survival in adult intensive care unit patients. *World journal of surgery* 2013; 37(4): 766-73.

106. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge. AWMF-Registernummer: 079 - 001. Kurzversion. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001k_S3_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-02.pdf, [Aufgerufen am: 13.2.2021]. 2018

107. Scheeren, T. W. L., Bakker, J., De Backer, D., Annane, D., Asfar, P. et al. Current use of vasopressors in septic shock. *Annals of intensive care* 2019; 9(1): 20.

108. Habicher, M., Zajonz, T., Bauer, A., Böning, A., Erb, J. et al. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten. Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf (Kurzfassung) (AWMF Register 001/016). *Anästh Intensivmed* 2018; 59: S607-S634.

109. Ring, J., Beyer, K., Biedermann, T., Bircher, A., Duda, D. et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo journal international* 2014; 23(3): 96-112.

110. AGUETTANT Deutschland GmbH, Fachinformation. Phenylephrin Aguettant 50 Mikrogramm/ml, Injektionslösung in Fertigspritze. [Aufgerufen am: 16.02.2021]. November 2019

111. Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2001; 345(19): 1368-77.

112. Miller, T. E., Bunke, M., Nisbet, P., Brudney, C. S. Fluid resuscitation practice patterns in intensive care units of the USA: a cross-sectional survey of critical care physicians. *Perioperative medicine (London, England)* 2016; 5: 15.

113. Hammond, N. E., Taylor, C., Finfer, S., Machado, F. R., An, Y. et al. Patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: An international cross-sectional study. PloS one 2017; 12(5): e0176292.

114. Lee, A. S., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Nature reviews. Disease primers 2018; 4: 18033.

115. Meyer, E., Schröder, C., Gastmeier, P., Geffers, C. The reduction of nosocomial MRSA infection in Germany: an analysis of data from the Hospital Infection Surveillance System (KISS) between 2007 and 2012. Deutsches Arzteblatt international 2014; 111(19): 331-6.

116. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte – Nr. 354. Trametinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1180/2015-12-28_A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, [Aufgerufen am: 10.03.2021]. 18.12.2015

117. Asfar, P., Meziani, F., Hamel, J. F., Grelon, F., Megarbane, B. et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. The New England journal of medicine 2014; 370(17): 1583-93.

118. StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC., Jain, S., Iverson, L. M. Glasgow Coma Scale. . StatPearls[Aufgerufen am: 10.03.2021]. 2020

119. Goradia, S., Sardaneh, A. A., Narayan, S. W., Penm, J., Patanwala, A. E. Vasopressor dose equivalence: A scoping review and suggested formula. Journal of critical care 2021; 61: 233-240.

120. Beyazit, F., Beyazit, Y., Tanoglu, A., Haznedaroglu, I. C. Ankaferd hemostat (ABS) as a potential mucosal topical agent for the management of COVID-19 syndrome based on its PAR-1 inhibitory effect and oestrogen content. Medical hypotheses 2020; 143: 110150.

121. La Jolla Pharmaceutical Company, Modul 2.7.4. Summary of Clinical Safety. [Aufgerufen am: 14.04.2021]. 2019

122. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf, [Aufgerufen am: 10.01.2021]. 27.11.2017

123. Busse, L. W., Nicholson, G., Nordyke, R. J., Lee, C. H., Zeng, F. et al. Angiotensin II for the treatment of distributive shock in the intensive care unit: A US cost-effectiveness analysis. *International journal of technology assessment in health care* 2020; 36(2): 145-151.
124. Gkisioti, S., Mentzelopoulos, S. D. Vasogenic shock physiology. *Open access emergency medicine : OAEM* 2011; 3: 1-6.
125. Stumpf + Kossendey Verlagsgesellschaft mbH Edewecht, Kretzschmar, M., Knacke, P. Schock. Lehrbuch für präklinische Notfallmedizin Band 1: Patientenversorgung und spezielle Notfallmedizin.[Aufgerufen am: 09.01.2021]. 2015
126. Francuzik, W., Dölle-Bierke, S., Knop, M., Scherer Hofmeier, K., Cichocka-Jarosz, E. et al. Refractory Anaphylaxis: Data From the European Anaphylaxis Registry. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 2482.
127. Rahmel, T., Schmitz, S., Nowak, H., Schepanek, K., Bergmann, L. et al. Long-term mortality and outcome in hospital survivors of septic shock, sepsis, and severe infections: The importance of aftercare. *PloS one* 2020; 15(2): e0228952.
128. Mostel, Z., Perl, A., Marck, M., Mehdi, S. F., Lowell, B. et al. Post-sepsis syndrome - an evolving entity that afflicts survivors of sepsis. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* 2019; 26(1): 6.
129. Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J. et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* 2014; 40(12): 1795-815.
130. LABORATOIRE AGUETTANT, Fachinformation. Noradrenalin Aguetant 0,08 mg/ml, Infusionslösung. [Aufgerufen am: 10.02.2021]. 11/2019
131. Boussekey, N., Cantrel, J., Dorchin Debrabant, L., Langlois, J., Devos, P. et al. Epidemiology, prognosis, and evolution of management of septic shock in a French intensive care unit: a five years survey. *Critical care research and practice* 2010; 2010: 436427.
132. Vincent, J. L., Jones, G., David, S., Olariu, E., Cadwell, K. K. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2019; 23(1): 196.

133. StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC., Smith, S., Rahman, O. Post Intensive Care Syndrome. StatPearls[Aufgerufen am: 18.01.2021]. 2020
134. Annane, D., Ouanes-Besbes, L., de Backer, D., Du, B., Gordon, A. C. et al. A global perspective on vasoactive agents in shock. *Intensive care medicine* 2018; 44(6): 833-846.
135. Russell, J. A. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive care medicine* 2019; 45(11): 1503-1517.
136. Chawla, L. S., Ostermann, M., Forni, L., Tidmarsh, G. F. Broad spectrum vasopressors: a new approach to the initial management of septic shock? *Critical care (London, England)* 2019; 23(1): 124.
137. Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C. et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Critical care medicine* 2018; 46(9): e825-e873.
138. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festlegung der Leistungen oder Leistungs-bereiche gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 4 SGB V für Qualitätsverträge nach § 110a SGB V. . URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4405/2017-05-18_Qualitaetsvertraege-Festlegung-Leistungsbereiche_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 19.01.2021]. 18.05.2017
139. Busse, L. W., Wang, X. S., Chalikonda, D. M., Finkel, K. W., Khanna, A. K. et al. Clinical Experience With IV Angiotensin II Administration: A Systematic Review of Safety. *Critical care medicine* 2017; 45(8): 1285-1294.
140. Malato, A., Dentali, F., Siragusa, S., Fabbiano, F., Kagoma, Y. et al. The impact of deep vein thrombosis in critically ill patients: a meta-analysis of major clinical outcomes. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue* 2015; 13(4): 559-68.
141. Smith, S. E., Newsome, A. S., Guo, Y., Hecht, J., McCurdy, M. T. et al. A Multicenter Observational Cohort Study of Angiotensin II in Shock. *Journal of intensive care medicine* 2020: 885066620972943.
142. Senchenkova, E. Y., Russell, J., Almeida-Paula, L. D., Harding, J. W., Granger, D. N. Angiotensin II-mediated microvascular thrombosis. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 2010; 56(6): 1089-95.

143. Senchenkova, E. Y., Russell, J., Esmon, C. T., Granger, D. N. Roles of Coagulation and fibrinolysis in angiotensin II-enhanced microvascular thrombosis. *Microcirculation* (New York, N.Y. : 1994) 2014; 21(5): 401-7.

144. Tay, K. H., Lip, G. Y. What "drives" the link between the renin-angiotensin-aldosterone system and the prothrombotic state in hypertension? *American journal of hypertension* 2008; 21(12): 1278-9.

145. Boddi, M., Peris, A. Deep Vein Thrombosis in Intensive Care. *Advances in experimental medicine and biology* 2017; 906: 167-181.

146. Hilbert, P., Teumer, P., Stuttmann, R. [Prevention of thromboembolism in German intensive care units : Results of a nationwide survey]. *Der Anaesthesist* 2008; 57(3): 242-50.

147. Alhazzani, W., Lim, W., Jaeschke, R. Z., Murad, M. H., Cade, J. et al. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical care medicine* 2013; 41(9): 2088-98.

148. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V., Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf, [Aufgerufen am: 21.02.2021]. 10.10.2015

149. Varpula, M., Tallgren, M., Saukkonen, K., Voipio-Pulkki, L. M., Pettilä, V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive care medicine* 2005; 31(8): 1066-71.

150. Lamontagne, F., Meade, M. O., Hébert, P. C., Asfar, P., Lauzier, F. et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 2016; 42(4): 542-550.

151. Hylands, M., Moller, M. H., Asfar, P., Toma, A., Frenette, A. J. et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 2017; 64(7): 703-715.

152. Lamontagne, F., Day, A. G., Meade, M. O., Cook, D. J., Guyatt, G. H. et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive care medicine* 2018; 44(1): 12-21.

153. Bauer, M., Gerlach, H., Vogelmann, T., Preissing, F., Stiefel, J. et al. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2020; 24(1): 239.
154. Linder, A., Lee, T., Fisher, J., Singer, J., Boyd, J. et al. Short-Term Organ Dysfunction Is Associated With Long-Term (10-Yr) Mortality of Septic Shock. *Critical care medicine* 2016; 44(8): e728-36.
155. Vincent, J. L., Sakr, Y., Sprung, C. L., Ranieri, V. M., Reinhart, K. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine* 2006; 34(2): 344-53.
156. Ferreira, A. M., Sakr, Y. Organ dysfunction: general approach, epidemiology, and organ failure scores. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2011; 32(5): 543-51.
157. Songsangjinda, T., Khwannimit, B. Comparison of severity score models based on different sepsis definitions to predict in-hospital mortality among sepsis patients in the Intensive Care Unit. *Medicina intensiva* 2020; 44(4): 226-232.
158. Perez-San Martin, S., Suberviola, B., Garcia-Unzueta, M. T., Lavin, B. A., Campos, S. et al. Prognostic value of plasma pentraxin 3 levels in patients with septic shock admitted to intensive care. *PloS one* 2020; 15(12): e0243849.
159. Payen, D., Luengo, C., Heyer, L., Resche-Rigon, M., Kerever, S. et al. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Critical care (London, England)* 2009; 13 Suppl 5(Suppl 5): S6.
160. Andaluz-Ojeda, D., Nguyen, H. B., Meunier-Beillard, N., Cicuéndez, R., Quenot, J. P. et al. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Annals of intensive care* 2017; 7(1): 15.
161. Vallabhajosyula, S., Jentzer, J. C., Kotecha, A. A., Murphree, D. H., Jr., Barreto, E. F. et al. Development and performance of a novel vasopressor-driven mortality prediction model in septic shock. *Annals of intensive care* 2018; 8(1): 112.
162. Sadaka, F., O'Brien, J., Prakash, S. Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock. *Journal of intensive care medicine* 2013; 28(5): 307-13.

163. Georgescu, A. M., Szederjesi, J., Copotoiu, S. M., Azamfirei, L. Predicting scores correlations in patients with septic shock - a cohort study. *Romanian journal of anaesthesia and intensive care* 2014; 21(2): 95-98.
164. Baig, M. A., Sheikh, S., Hussain, E., Bakhtawar, S., Subhan Khan, M. et al. Comparison of qSOFA and SOFA score for predicting mortality in severe sepsis and septic shock patients in the emergency department of a low middle income country. *Turkish journal of emergency medicine* 2018; 18(4): 148-151.
165. Nikitas, N., Kopterides, P., Ilias, I., Theodorakopoulou, M., Vassiliadi, D. A. et al. Elevated adipose tissue lactate to pyruvate (L/P) ratio predicts poor outcome in critically ill patients with septic shock: a microdialysis study. *Minerva anesthesiologica* 2013; 79(11): 1229-37.
166. Elke, G., Bloos, F., Wilson, D. C., Brunkhorst, F. M., Briegel, J. et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Critical care (London, England)* 2018; 22(1): 79.
167. Chung, K. S., Song, J. H., Jung, W. J., Kim, Y. S., Kim, S. K. et al. Implications of Plasma Renin Activity and Plasma Aldosterone Concentration in Critically Ill Patients with Septic Shock. *Korean journal of critical care medicine* 2017; 32(2): 142-153.
168. Song, J., Moon, S., Park, D. W., Cho, H. J., Kim, J. Y. et al. Biomarker combination and SOFA score for the prediction of mortality in sepsis and septic shock: A prospective observational study according to the Sepsis-3 definitions. *Medicine* 2020; 99(22): e20495.
169. De La Torre-Prados, M. V., De LA Torre, A., Enguix, A., Mayor-Reyes, M., Nieto-González, M. et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as prognostic biomarker in septic shock. *Minerva anesthesiologica* 2016; 82(7): 760-6.
170. Peres Bota, D., Melot, C., Lopes Ferreira, F., Nguyen Ba, V., Vincent, J. L. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive care medicine* 2002; 28(11): 1619-24.
171. Ferraris, A., Bouisse, C., Mottard, N., Thiollière, F., Anselin, S. et al. Mottling score and skin temperature in septic shock: Relation and impact on prognosis in ICU. *PloS one* 2018; 13(8): e0202329.

172. Hwang, T. S., Park, H. W., Park, H. Y., Park, Y. S. Prognostic Value of Severity Score Change for Septic Shock in the Emergency Room. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) 2020; 10(10).

173. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte –Jahr: 2011 Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. . URL: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=117386, [Aufgerufen am: 10.03.2021]. 21.11.2011

174. de Grooth, H. J., Postema, J., Loer, S. A., Parienti, J. J., Oudemans-van Straaten, H. M. et al. Unexplained mortality differences between septic shock trials: a systematic analysis of population characteristics and control-group mortality rates. *Intensive care medicine* 2018; 44(3): 311-322.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	19.05.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(MESH.EXACT("Angiotensin II"))	37011
2	(ti,ab("angiotensin II" OR "angiotensinII" OR "angiotensin ii" OR "angiotensin 2" OR "angiotensin II acetate" OR "angiotensin-IIacetate"))	51063
3	(ti,ab(Hypertensin OR Angiotonin OR 4474-91-3 OR 11128-99-7 OR Giapreza OR LJPC-501 OR LJPC501 OR "LJPC501"))	271
4	(ti,ab(ATII OR AT2 OR Ang p/0 2 OR Ang p/0 II))	18484
5	(MESH.EXACT("Shock, Septic"))	23226
6	MESH.EXACT("Vasoplegia") OR (ti,ab(vasoplegia OR vasopleg*))	532
7	(ti,ab("septi* shock" OR "septic shock" OR "distributive shock" OR "distribut* shock" OR "vasodilatory shock" OR "vasodil* shock" OR "vasogenic shock" OR "vasoplegic shock" OR hypotens* OR hypotension OR "refract* shock" OR "refractory septic shock" OR "anaphylactic shock" OR "anaphylactoid shock" OR "neurogenic shock" OR "surgical shock" OR "traumatic shock" OR "allergic shock" OR "burn shock"))	100253
8	(MESH.EXACT("Systemic Inflammatory Response Syndrome")) OR (ti,ab(Systemic Inflammatory Response Syndrome OR SIRS))	25025
9	S1 OR S2 OR S3 OR S4	66164
10	S5 OR S6 OR S7 OR S8	135600
11	S9 AND S10	1994
12	(DTYPE("randomized controlled trial"))	532217
13	(ti,ab(randomised OR randomized))	669879
14	(MESH.EXACT("Placebos") OR ti,ab(placebo*))	238076
15	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals")) NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans"))	4829988
16	S12 OR S13 OR S14	950523
17	S16 NOT S15	906933
18	S17 AND S11	186

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	19.05.2021	
Zeitsegment	Keine zeitliche Beschränkung	
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006; 94: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
19	(EMB.EXACT("angiotensin II"))	36200
20	(ti,ab(angiotensin p/0 II OR angiotensin p/0 ii OR angiotensin p/0 2 OR angiotensin II acetate OR angiotensin-II-acetate))	66724
21	(ti,ab(Hypertensin OR Angiotonin OR 4474-91-3 OR 11128-99-7 OR Giapreza OR LJPC-501 OR LJPC501 OR "LJPC501"))	401
22	(ti,ab(ATII OR AT2 OR Ang p/0 2 OR Ang p/0 II))	24596
23	(EMB.EXACT("septic shock"))	59756
24	(EMB.EXACT("vasoplegia") OR (ti,ab(vasoplegia OR vasopleg*)))	1178
25	(ti,ab("septi* shock" OR "septic shock" OR "distributive shock" OR "distribut* p/0 shock" OR "vasodilatory shock" OR vasodil* p/0 shock OR "vasogenic shock" OR "vasoplegic shock" OR hypotens* OR hypotension OR refract* p/0 shock OR "refractory septic shock" OR "anaphylactic shock" OR "anaphylactoid shock" OR "neurogenic shock" OR "surgical shock" OR "traumatic shock" OR "allergic shock" OR "burn shock"))	158618
26	(EMB.EXACT("systemic inflammatory response syndrome") OR ti,ab (systemic inflammatory response syndrome OR SIRS))	39968
27	S19 OR S20 OR S21 OR S22	85296
28	S23 OR S24 OR S25 OR S26	221511
29	S27 AND S28	2464
30	(pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*))	1673852
31	((pub(double NEAR/1 ((pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)))	225550
32	ti,ab(placeholder*)	331288
33	EMB.EXACT("placeholder")	408997
34	S30 OR S31 OR S32 OR S33	1948676
35	S29 AND S34	323
36	S18 OR S35	343*

* Duplikate aus MEDLINE und EMBASE wurden in diesem Suchschritt automatisch entfernt.

Datenbankname	Cochrane	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	19.05.2021	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	Suchbegriff	Ergebnis
Intervention		
#1	MeSH descriptor: [Angiotensin II] explode all trees	
#2	(angiotensin Next II):ti,ab,kw	5004
#3	(angiotensin II):ti,ab,kw	181
#4	(angiotensin NEXT 2):ti,ab,kw	233
#5	(angiotensin NEXT II NEXT acetate):ti,ab,kw	2
#6	(Hypertensin):ti,ab,kw	9
#7	(Angiotonin):ti,ab,kw	1
#9	(LJPC NEXT 501):ti,ab,kw	6
#10	(AT NEXT II):ti,ab,kw	14.451
#11	(Ang NEXT II):ti,ab,kw	499
#12	(Ang NEXT 2):ti,ab,kw	111
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #11 OR #12	577,244
Indikation		
#14	MeSH descriptor: [Shock] this term only	567
#15	MeSH descriptor: [Vasoplegia] explode all trees	20
#16	(shock):ti,ab,kwes	10.956
#17	(septic*):ti,ab,kw	6.646
#18	(vasoplegia):ti,ab,kw	70
#19	(vasopleg*):ti,ab,kw	2.94
#20	(distributive):ti,ab,kw	2.76
#21	(distribut*):ti,ab,kw	47.179
#22	(vasodilatory):ti,ab,kw	12.077
#23	(vasodil*):ti,ab,kw	66
#24	(vasogenic):ti,ab,kw	69
#25	(vasogen*):ti,ab,kw	69
#26	(anaphylactic):ti,ab,kww	15,603
#27	((anaphylact*):ti,ab,kw	800
#28	(neurogenic):ti,ab,kw	2.066
#29	(neurogen*)	2.066
#30	(surg*):ti,ab,kw	256.655
#31	(traumatic):ti,ab,kw	13.440
#32	(trauma*):ti,ab,kw	26.398
#33	(allerg*):ti,ab,kw	28.716
#34	(Burn):ti,ab,kw	4.008
#35	MeSH descriptor: [Systemic Inflammatory Response Syndrome] this term only	419
#36	(systemic NEXT inflammatory NEXT response NEXT syndrome):ti,ab,kw	1.117
#37	(SIRS):ti,ab,kw	752
#38	MeSH descriptor: [Critical Care] this term only	1.762
#39	(Intensive NEXT care):ti,ab,kw	24.199
#40	(critical):ti,ab,kw	25.149
#41	(ICU):ti,ab,kw	13.507

#42	MeSH descriptor: [Hypotension] this term only	1.813
#43	(hypotension)	16.734
#44	(hypotens*)	19.063
#45	low NEXT blood NEXT pressure	476
#46	#42 OR #43 OR #44 OR #45	19.283
#47	#14 OR #15 #16 OR #17 OR #18 OR 20 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 #26 OR #27 OR #28 OR #30 OR #31 #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	622.799
#48	#46 AND #47	11.815
Zusammenfassung		
#48	#13 AND #48	162
#50	#49 in Trials	156

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	10.05.2021 (last update posted)
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	#1 Shock OR Hypotension OR Sepsis [Condition or disease] AND Angiotensin OR LJPC-501 OR Giapreza [Intervention/Treatment] #2 Shock OR Hypotension OR Sepsis [Condition or disease] AND Angiotensin OR LJPC-501 OR Giapreza [OtherTerm]
Treffer	#1: 33, #2: 49, Gesamt 82 (49 nach Ausschluss der Duplikate)

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	10.05.2021 (last update posted)
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Angiotensin OR Giapreza OR LJPC-501) AND (shock OR hypotension)
Treffer	16

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICPRT Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12.05.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Angiotensin OR Giapreza OR LJPC-501) AND (hypotension OR shock)
Treffer	39 Registereinträge, 31 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EMA Clinical Data Search Portal
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	10.05.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Angiotensin OR Giapreza OR LJPC-501 (Search Term)
Treffer	84 Treffer

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	12.05.2021
Suchstrategie	Giapreza (product name/code) ODER Angiotensin (active substance) ODER angiotensin II (active substance) ODER angiotensin II acetate (active substance) ODER Angiotensin-II-Acetat (active substance)
Treffer	1
Durch eine Suche nach LJPC-501 konnte lediglich die ATHOS-3-Studie identifiziert werden. Eine Suche nach Hypertensin oder Angiotensin (jeweils product name/code) lieferte keine Ergebnisse.	

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	AMIce
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml
Datum der Suche	12.05.2021
Eingabeoberfläche	Arzneimittel Öffentliche Sicht
Suchstrategie	(((((Indikation (ATC-Code)="C01CX06"? oder Indikation (ATC-Code)="C01CX09"?)) oder Stoffname="Angiotensin-II-acetat"?)) oder Stoffname="Angiotensinamid"?)) oder Arzneimittelname="Hypertensin"?)) und Humanarzneimittel (sortiert)
Treffer	4

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Internetseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	15.05.2021
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	#1 Angiotensin (Suchbereich) #2 „Angiotensin II“ (Suchbereich)
Treffer	#1 223 Nutzenbewertungsverfahren #2 70 Nutzenbewertungsverfahren

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
	Medline/Embase	
1.	Busse LW, Brasha E, Davison DL, Seneff MG, Honig J, Alotaibi ZK et al. P160. Angiotensin II may be useful for the treatment of hypotension in distributive shock, but a safe and efficient dose is unknown. Critical Care 2014, 18(Suppl 1):P160.	A8 Abweichender Publikationstyp
2.	Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, Seneff MG. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. Crit Care. 2014 Oct 6;18(5):534.	A4 Abweichende Behandlungsdauer
3.	Wunderink RG, Albertson TE, Busse LW, Deane AM, Khanna A, McCurdy MT et al. Baseline angiotensin levels and ACE effects in patients with vasodilatory shock treated with angiotensin II. Intensive Care Medicine Experimental 2017,5(Suppl 2):0703.	A8 Abweichender Publikationstyp
4.	Busse L, Albertson T, Gong M, Thompson BT, Wunderink R, Handisides D, et al. Outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome receiving angiotensin II for vasodilatory shock. Crit Care 2018 . Conference abstract.	A8 Abweichender Publikationstyp
5.	Griffiths CL, Jackson MR, Tanner J, Hertel KA. Angiotensin II for septic shock treatment, Nursing Crit Care 2018;13(6):30-7.	A8 Abweichender Publikationstyp
6.	Szerlip H, Bihorac A, Chang S, Chung K, Hästbacka J, Murugan R et al.: Effect of disease severity on survival in patients receiving angiotensin ii for vasodilatory shock (Abstract). Crit Care Med 2018;46(1):3.	A8 Abweichender Publikationstyp
7.	McCurdy M, Busse LW, Gong MN, Boldt DW, Chock SN, Favory R et al. Association of angiotensin II dose with all-cause mortality inpatients with vasodilatory shock. Crit Care 2018,22(Suppl 1):P124.	A8 Abweichender Publikationstyp
8.	Ferrada P, Strumwasser A, Zarbock A, Mackey C, Wilkinson J, Handisides D et al. 1623: Effect of angiotensin ii on vasopressor dose and safety in patients with severe vasodilatory shock. Crit Care Med 2019;47(1):786.	A8 Abweichender Publikationstyp
9.	Forni L, McCurdy MT, Khanna AK, Busse LW, Chawla L, Hästbacka J et al. Achievement of an international consensus	A8 Abweichender Publikationstyp

	target mean arterial pressure following initiation of angiotensin II in patients with catecholamine-resistant distributive shock. Critical Care 2019;23(Suppl 2):P092.	
10.	Friedman B, Mackey C, Panwar R, Evans A, Altaweel L, Handisides D, et al. 1647: Outcomes in patients with postoperative vasoplegia receiving angiotensin ii for vasodilatory shock. Crit Care Med 2019;47(1):798.	A8 Abweichender Publikationstyp
11.	Jadhav AP, Sadaka FG. Angiotensin II in septic shock. Am J Emerg Med. 2019 Jun;37(6):1169-1174.	A8 Abweichender Publikationstyp
12.	Khalique SC, Ferguson N. Angiotensin II (Giapreza): A Distinct Mechanism for the Treatment of Vasodilatory Shock. Cardiol Rev. 2019 May/Jun;27(3):167-169.	A8 Abweichender Publikationstyp
13.	Rodriguez R, Fernandez EM. Role of angiotensin II in treatment of refractory distributive shock. Am J Health Syst Pharm. 2019 Jan 16;76(2):101-107.	A8 Abweichender Publikationstyp
14.	Busse LW, Galloway C. Elevated renin and acute respiratory distress syndrome in patients with vasodilatory shock treated with angiotensin II (Abstract). Crit Care 2020;24(Suppl 1):P498.	A8 Abweichender Publikationstyp
15.	Busse LW, Nicholson G, Nordyke RJ, Lee CH, Zeng F, Albertson TE. Angiotensin II for the treatment of distributive shock in the intensive care unit: A US cost-effectiveness analysis. Int J Technol Assess Health Care. 2020 Apr;36(2):145-151.	A7 Abweichender Studientyp
16.	Choi S, Nagy A, Shata R, Adams C. A multi-site retrospective analysis of angiotensin II utilization and clinical outcomes in septic shock (ESICM LIVES 2020 Conference Abstract 000364). Intensive Care Med Exp 2020, 8(2): 000364	A7 Abweichender Studientyp
17.	Lumlertgul N, Ostermann M. Roles of angiotensin II as vasopressor in vasodilatory shock. Future Cardiol. 2020 Nov;16(6):569-583.	A8 Abweichender Publikationstyp
18.	Ostermann M, Galloway C. Elevated renin and acute kidney injury in patients with vasodilatory shock treated with angiotensin II (conference abstract). Crit Care 2020;24(Suppl 1):P499.	A8 Abweichender Publikationstyp
19.	Papazisi O, Palmen M, Danser AHJ. The Use of Angiotensin II for the Treatment of Post-cardiopulmonary Bypass Vasoplegia. Cardiovasc Drugs Ther. 2020 Oct 21	A7 Abweichender Studientyp
20.	Brown S, Makowski C, Leong C, Cooper C. 1266 Incidence of acute venous thromboembolic events following administration of angiotensin ii. Crit Care Med 2021;49(1):638.	A7 Abweichender Studientyp
21.	Mckenna J, Czosnowski Q, Kruer R, Pollander A. 851-Safety and Efficacy Outcomes Associated With Real-World Use of Angiotensin II. Crit Care Med 2021;49(1):422.	A7 Abweichender Studientyp
22.	Russell JA, Gordon AC, Williams MD, Boyd JH, Walley KR, Kisson N. Vasopressor Therapy in the Intensive Care Unit. Semin Respir Crit Care Med. 2021 Feb;42(1):59-77.	A8 Abweichender Publikationstyp
	Cochrane	
23.	Friedman B, Mackey C, Panwar R, Evans A, Altaweel L, Handisides D, et al. 1647: Outcomes in patients with postoperative vasoplegia receiving angiotensin ii for vasodilatory shock. Crit Care Med 2019;47(1):798.	A8 Abweichender Publikationstyp
24.	NCT01393782. Lakhmir Chawla, George Washington University.	A4 Abweichende

	February 14, 2014. ClinicalTrials.gov: Intravenous AII for the Treatment of Severe Hypotension in High Output Shock: A Pilot Study (ATHOS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01393782	Anwendungsdauer
25.	Busse LW, Brasha E, Davison DL, Seneff MG, Honig J, Alotaibi ZK et al. P160. Angiotensin II may be useful for the treatment of hypotension in distributive shock, but a safe and efficacious dose is unknown. Critical Care 2014, 18(Suppl 1):P160.	A8 Abweichender Publikationstyp
26.	Ahmed Hasanin, Cairo University. January 16, 2019. ClinicalTrials.gov: Angiotensin II for Septic Shock Treatment. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03302650	A4 Abweichende Anwendungsdauer
27.	Austin Health, Australia. June 23, 2011. ClinicalTrials.gov: Angiotensin in Septic Kidney Injury Trial (ASK-IT). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00711789	A4 Abweichende Anwendungsdauer
28.	Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, Seneff MG. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. Crit Care. 2014 Oct 6;18(5):534.	A4 Abweichende Anwendungsdauer
29.	Senatore F, Jagadeesh G, Rose M, Pillai VC, Hariharan S, Liu Q, McDowell TY, Sapru MK, Southworth MR, Stockbridge N. FDA Approval of Angiotensin II for the Treatment of Hypotension in Adults with Distributive Shock. Am J Cardiovasc Drugs. 2019 Feb;19(1):11-20.	A8 Abweichender Publikationstyp
30.	Singh S, Malhotra RP. Comparative study of angiotensin and noradrenaline in hypotensive states (shock). J Assoc Physicians India. 1966 Nov;14(11):639-45.	A2 Abweichende Intervention (Val5-angiotensin II amide, Hypertensin, Ciba)
31.	Ferrada P, Strumwasser A, Zarbock A, Mackey C, Wilkinson J, Handisides D et al. 1623: EFFECT OF ANGIOTENSIN II ON VASOPRESSOR DOSE AND SAFETY IN PATIENTS WITH SEVERE VASODILATORY SHOCK. Crit Care Med 2019;47(1):786.	A8 Abweichender Publikationstyp
32.	NCT04592744. Michael Lin, University of California, Los Angeles. October 19, 2020. Angiotensin 2 for AKI After OLT. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592744	A1 Abweichendes Anwendungsgebiet
33.	Wunderink RG, Albertson TE, Busse LW, Deane AM, Khanna A, McCurdy MT et al. Baseline angiotensin levels and ACE effects in patients with vasodilatory shock treated with angiotensin II. Intensive Care Medicine Experimental 2017,5(Suppl 2):0703.	A8 Abweichender Publikationstyp
34.	Forni L, McCurdy MT, Khanna AK, Busse LW, Chawla L, Hästbacka J et al. Achievement of an international consensus target mean arterial pressure following initiation of angiotensin II in patients with catecholamine-resistant distributive shock. Critical Care 2019,23(Suppl 2):P092.	A8 Abweichender Publikationstyp
35.	Fernández-Ruiz I. Pharmacotherapy: Angiotensin II - a new tool in vasodilatory shock. Nat Rev Cardiol. 2017 Jun 14;14(7):384.	A8 Abweichender Publikationstyp
36.	Denham SN, Torlinski T. Angiotensin II in septic shock. J Intensive Care Soc 2019;20(1):77-9	A8 Abweichender Publikationstyp
37.	Szerlip H, Bihorac A, Chang S, Chung K, Hästbacka J, Murugan R et al. 6: EFFECT OF DISEASE SEVERITY ON SURVIVAL	A8 Abweichender Publikationstyp

	IN PATIENTS RECEIVING ANGIOTENSIN II FOR VASODILATORY SHOCK (Abstract). Crit Care Med 2018;46(1):3.	
38.	McCurdy M, Busse LW, Gong MN, Boldt DW, Chock SN, Favory R et al. Association of angiotensin II dose with all-cause mortality inpatients with vasodilatory shock. Crit Care 2018,22(Suppl 1):P124.	A8 Abweichender Publikationstyp
39.	Busse LW, Galloway C. Elevated renin and acute respiratory distress syndrome in patients with vasodilatory shock treated with angiotensin II (Abstract). Crit Care 2020,24(Suppl 1):P498.	A8 Abweichender Publikationstyp
40.	Ostermann M, Galloway C. Elevated renin and acute kidney injury in patients with vasodilatory shock treated with angiotensin II. Crit Care 2020,24(Suppl 1):P499.	A8 Abweichender Publikationstyp
41.	Busse L, Albertson T, Gong M, Thompson BT, Wunderlink R, Handisides D, et al. P125 Outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome receiving angiotensin II for vasodilatory shock. Crit Care 2018;22.	A8 Abweichender Publikationstyp
42.	Meresse Z, Medam S, Mathieu C, Duclos G, Vincent JL, Leone M. Vasopressors to treat refractory septic shock. Minerva Anesthesiol. 2020 May;86(5):537-545.	A8 Abweichender Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-116 (Anhang): Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1.	NCT03623529	La Jolla Pharmaceutical Company. August 9, 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of LJPC-501 in Paediatric Patients With Hypotension Associated With Distributive or Vasodilatory Shock. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03623529	A1 Abweichende Population
2.	NCT01393782	Lakhmir Chawla, George Washington University. February 14, 2014. ClinicalTrials.gov: Intravenous AII for the Treatment of Severe Hypotension in High Output Shock: A Pilot Study (ATHOS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01393782	A4 Abweichende Anwendungsdauer
3.	NCT04647552	Ayse Belin Ozer, Inonu University, December 8, 2020. ClinicalTrials.gov: Effects of Hydrocortison Treatment on Angiotensin II and Angiotensin II Receptors in Patients With Septic Shock. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647552	A2 Abweichende Intervention
4.	NCT04716842	Ayse Belin Ozer, Inonu University. January 20, 2021. Evaluation of Plasma Angiotensin II and Angiotensin II Receptor Levels in Patients With Sepsis and Septic Shock: a Prospective Observational Study. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04716842?term=NCT04716842&draw=2&rank=1	A7 Abweichender Studientyp
5.	NCT03302650	Ahmed Hasanin, Cairo University. January 16, 2019. ClinicalTrials.gov: Angiotensin II for Septic Shock Treatment. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03302650	A4 Abweichende Anwendungsdauer (Studie ausgesetzt)
6.	NCT03431077	La Jolla Pharmaceutical Company. August 7, 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of LJPC-501 in Pediatric Patients With Hypotension. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03431077	A1 Abweichende Population
7.	NCT04529005	University of Illinois at Chicago, La Jolla Pharmaceutical Company. August 17, 2020. ClinicalTrials.gov: Angiotensin II in the Perioperative Management of Hypotension in Kidney Transplant Recipients. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04529005	A8 Keine Ergebnisse
8.	NCT01992796	University of Salerno. November 25, 2013. ClinicalTrials.gov. Angiotensin II Antagonist in Severe Sepsis (SartSep). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01992796	A2 Abweichende Intervention
9.	NCT03952390	Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. January 18, 2020. Effect of Renin-Angiotensin System on Platelet in Patient With Sepsis (ERASPPWS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952390	A7 Abweichender Studientyp
10.	NCT00711789	Austin Health, Australia. June 23, 2011. ClinicalTrials.gov: Angiotensin in Septic Kidney Injury Trial (ASK-IT). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00711789	A4 Abweichende Anwendungsdauer

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
11.	NCT04558359	University of Kentucky HealthCare Chandler Medical Center. December 1, 2020. ClinicalTrials.gov: Renin and Renal Biomarker Response to Angiotensin II. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558359	A7 Abweicher Studientyp
12.	NCT02416024	University of Iowa. March 18, 2019. ClinicalTrials.gov: Arterial Stiffness and General Anesthesia Induced Hypotension in Patients on Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02416024	A2 Abweichende Intervention
13.	NCT03245528	La Jolla Pharmaceutical Company. March 8, 2018. Expanded Access for LJPC-501. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03245528	A7 Abweicher Studientyp
14.	NCT02605681	Xu J, Southeast University, China. December 12, 2018. ClinicalTrials.gov: Midkine and ACE-Ang II Induced Endothelial Injury in Sepsis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605681	A7 Abweicher Studientyp
15.	NCT01669434	Shiffmiller J, University of Nebraska. December 11, 2017. ClinicalTrials.gov: Chronic Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Intermediate Risk Surgery. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01669434	A2 Abweichende Intervention
16.	NCT03733145	Wake Forest University Health Sciences. August 4, 2020. Angiotensin II in General Anesthesia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03733145	A1 Abweichende Population
17.	NCT01867047	Duke University. September 28, 2017. ClinicalTrials.gov: ACE-Inhibitor Effects on Total Hip and Knee Arthroplasty Patients. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01867047	A2 Abweichende Intervention
18.	NCT03121092	State University of New York - Downstate Medical Center. April 19, 2017. ClinicalTrials.gov: ACEI/ARB Study in Ambulatory and Day of Surgery Admission Patients (ACE/ARB). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03121092	A2 Abweichende Intervention
19.	NCT02624050	Milton S. Hershey Medical Center. March 13, 2019. ClinicalTrials.gov: Methohexital v Propofol as General Anesthetic in Patients on ACEIs or ARBs. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02624050	A2 Abweichende Intervention
20.	NCT02591173	Vanderbilt University Medical Center. February 7, 2020. ClinicalTrials.gov: Blood Pressure Lowering Effects of Angiotensin-(1-7) in Primary Autonomic Failure. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02591173	A2 Abweichende Intervention
21.	NCT02248896	Boehringer Ingelheim. September 25, 2014. Antihypertensive Medications and the Risk of Sepsis. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02248896	A1 Abweichende Population
22.	NCT04153578	Methodist Health System. January 2, 2020. ClinicalTrials.gov: Time to Lose the Weight? Comparison of Weight-based and Non-weight-based Vasopressors for Septic Shock. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04153578	A7 Abweicher Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
23.	NCT02276417	University of Florida. July 20, 2020. ClinicalTrials.gov: PICS: Subtitle Cardiac Dysfunction in Older Sepsis Survivors (PICS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02276417	A1 Abweichende Population
24.	NCT04206865	The Cleveland Clinic. October 5, 2020. ClinicalTrials.gov: Comparison of ARNI to Alternate Oral Vasodilator Therapies in Patients With Low Cardiac Output (PARAVLO-HF). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04206865	A2 Abweichende Intervention
25.	NCT03258619	Centre Hospitalier Universitaire Dijon. August 23, 2017. ClinicalTrials.gov: Natriuresis as a Predictor of the Haemodynamic Response to Steroid Replacement Therapy in Patients in Septic Shock (NARCOSE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258619	A7 Abweichender Studientyp
26.	NCT00248807	US Department of Veterans Affairs. June 23, 2014. A Study of Blood Pressure and Blood Supply to the Brain in Persons With a Spinal Cord Injury. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00248807	A1 Abweichende Population
27.	NCT01107314	University of Texas Health Science Center at San Antonio. January 17, 2018. ClinicalTrials.gov: Vasopressin Deficiency in Hemorrhagic Shock. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107314	A7 Abweichender Studientyp
28.	NCT04408365	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. May 29, 2020. ClinicalTrials.gov: Endothelial Function, Inflammation and Organ Dysfunction in COVID-19. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04408365	A7 Abweichender Studientyp
29.	NCT03596099	Mizkan Holdings Co., Ltd. July 30, 2019. ClinicalTrials.gov: Rice Vinegar as an Intervention to Lower Blood Pressure in Adults With Prehypertension and 10-year CVD Risk <10% (Rice-vinegar). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03596099	A1 Abweichende Population
30.	NCT01435161	The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. November 16, 2012. ClinicalTrials.gov: Nifedipine vs Telmisartan on Prevention of Atrial Fibrillation (AF) Recurrence in Hypertensive Patients With AF. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01435161	A2 Abweichende Intervention
31.	NCT01442883	University of Erlangen-Nürnberg Medical School. March 26, 2020. ClinicalTrials.gov: Renal Nerve Ablation in Chronic Kidney Disease Patients. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01442883	A1 Abweichende Population
32.	NCT04510974	James J. Peters Veterans Affairs Medical Center. August 12, 2020. ClinicalTrials.gov: RAAS and Arterial Stiffness in SCI. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510974	A2 Abweichende Intervention
33.	NCT00005207	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). May 13, 2019. ClinicalTrials.gov: Renin and Prorenin in Pregnancy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00005207	A1 Abweichende Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34.	NCT01292694	Vanderbilt University. August 24, 2018. ClinicalTrials.gov: Contribution of Angiotensin II to Supine Hypertension in Autonomic Failure. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01292694	A1 Abweichende Population
35.	NCT04575675	Cheng-Hsin General Hospital. October 5, 2020. ClinicalTrials.gov: Dapagliflozin on Hypotensive Heart Failure Patients After Sacubitril/Valsartan Therapy. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575675	A2 Abweichende Intervention
36.	NCT00413465	Rigshospitalet, Denmark. December 19, 2006. ClinicalTrials.gov: Study of Renal Blood Flow During Human Endotoxemia. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00413465	A1 Abweichende Population
37.	NCT04510623	University of British Columbia. August 12, 2020. ClinicalTrials.gov: Host Response Mediators in Coronavirus (COVID-19) Infection (ARBS CORONA I). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510623	A1 Abweichende Population
38.	NCT01686282	Florida State University. September 18, 2012. ClinicalTrials.gov: Blueberry Consumption Improves Vascular Function and Lowers Blood Pressure in Postmenopausal Women With Pre- and Stage 1-hypertension. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01686282	A1 Abweichende Population
39.	NCT01091961	Lawson Health Research Institute. August 25, 2017. ClinicalTrials.gov: Study of Preoperative Management of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEi) and Angiotensin Receptor Blocker (ARB) Medications (PASS). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01091961	A2 Abweichende Intervention
40.	NCT02884011	Rush University Medical Center. April 13, 2017. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Effect of Chronic Antihypertensive Therapy on Vasopressor Dosing in Septic Shock. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02884011	A7 Abweichender Studientyp
41.	NCT04419480	Inova Health Care Services. August 18, 2020. ClinicalTrials.gov: Hemodynamic Monitoring to Prevent Adverse Events foLLowing cardiOgenic Shock Trial (HALO-Shock). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04419480	A1 Abweichende Population
42.	NCT04606563	University of British Columbia. October 18, 2020. ClinicalTrials.gov: Host Response Mediators in Coronavirus (COVID-19) Infection - Is There a Protective Effect of Losartan on Outcomes of Coronavirus Infection? (ARBs CORONA II). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04606563	A2 Abweichende Intervention
43.	NCT01563107	Vanderbilt University, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). April 24, 2020. ClinicalTrials.gov: Dietary Sodium's Effect on Urinary Sodium and Dopamine Excretion in Patients With Postural Tachycardia Syndrome. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01563107	A1 Abweichende Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
44.	NCT03019653	Mayo Clinic, National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). November 13, 2020. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of ANX-042 in Human Cardiorenal Syndrome (ANX-042 Aim 1). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019653	A1 Abweichende Population
45.	NCT00508365	GlaxoSmithKline. August 9, 2017. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Potential for Orthostatic Hypotension in Elderly Hypertensives. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00508365	A1 Abweichende Population
46.	NCT01631409	City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russia. April 8, 2014. ClinicalTrials.gov: Estimation of the Long Term Effectiveness of Routine Use of Cardiac Shock Wave Therapy (CSWTSPB40). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631409	A2 Abweichende Intervention
47.	NCT04842058	Ana-Marija Hristovska, Hvidovre University Hospital. April 12, 2021. ClinicalTrials.gov: Pathophysiologic Hemodynamics After Primary Unilateral Total Hip Arthroplasty in Patients Receiving ACEIs and ARBs https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04842058?term=Angiotensin+OR+LJPC-501+OR+Giapreza&cond=Shock+OR+hypotension+OR+Sepsis&draw=2&rank=18	A1 Abweichende Population
48.	NCT04812717	mpalmen, Leiden University Medical Cente. March 24,2021. Prevention of Low Blood Pressure After Cardiac Surgery in Heart Failure Patients With a Filter Called CytoSorb. (CytoSorb-HF) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04812717?term=Angiotensin+OR+LJPC-501+OR+Giapreza&cond=Shock+OR+hypotension+OR+Sepsis&draw=2&rank=41	A1 Abweichende Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
49.	2017-005153-37	La Jolla Pharmaceutical Company. July 11, 2018. Clinicaltrialsregister.eu: A Randomised, Placebo-controlled, Double-blind, Multicentre Efficacy and Safety Study of LJPC-501 in Paediatric Patients > 2 to 17 Years of Age with Catecholamine-Resistant Hypotension Associated with Distributive Shock. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-005153-37/BE	A1 Abweichende Population
50.	2016-004141-90	Queen Mary University of London. Feb 28, 2017. Stopping Perioperative Angiotensin II Converting Enzyme inhibitors and/or receptor blockers in major non-cardiac surgery (SPACE): a phase II, explanatory, randomised controlled trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-004141-90/GB	A1 Abweichende Population
51.	2020-001302-30	Medical University of Vienna. Apr 15, 2020. A multicenter, randomized, active controlled, open label, platform trial on the efficacy and safety of experimental therapeutics for patients with COVID-19. Link funktioniert nicht	A1 Abweichende Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
52.	2005-005083-81	HOSPITAL CLINIC. Juni 9, 2006. Clinicaltrialsregister.eu: EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE ALBÚMINA INTRAVENOSA SOBRE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005083-81/ES	A1 Abweichende Population
53.	2004-004865-14	Novartis Pharme GmbH. Apr 6, 2005. A 2 x 5 weeks open label, multicenter, randomized cross-over study to compare the reduction of predialysis systolic blood pressure with valsartan (Diovan) 80 mg compared to irbesartan 150 mg in patients with mild to moderate hypertension on long-term hemodialysis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-004865-14/results	A1 Abweichende Population
54.	2020-000971-18	SynAct Pharma ApS. May 28, 2020. Clinicaltrialsregister.eu: An exploratory, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of AP1189 daily doses versus placebo administered for 4 weeks as an add-on to patients, in ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment, with idiopathic membranous nephropathy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000971-18/DK	A1 Abweichende Population
55.	2014-005724-10	Stealth BioTherapeutics Inc. Juni 7, 2016. Clinicaltrialsregister.eu: A Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effects of Multiple Subcutaneous Injections of Elamipretide on Left Ventricular Function in Subjects with Stable Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005724-10/NL	A1 Abweichende Population
56.	2011-000301-45	Bayer HealthCare AG. may 11, 2011. Clinicaltrialsregister.eu: A randomized, double-blind, multi-center study to assess safety and tolerability of different oral doses of BAY 94-8862 in subjects with stable chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and mild (Part A) or moderate (Part B) chronic kidney disease versus placebo (Part A) or versus placebo and spironolactone (Part B). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000301-45/SE	A1 Abweichende Population
57.	2005-003351-12	Pfizer Ltd. October 27, 2005. Clinicaltrialsregister.eu: The effect of eplerenone versus placebo on cardiovascular mortality and heart failure hospitalization in subjects with NYHA Class II Chronic Systolic Heart Failure. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003351-12/CZ	A1 Abweichende Population
58.	2019-004625-24	AM-Pharma B.V. September 11, 2020. Clinicaltrialsregister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Arm Parallel Group, Multi-Center Phase 3 Pivotal Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Recombinant Human Alkaline Phosphatase for Treatment of Patients with Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-004625-24/NL	A2 Abweichende Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
59.	2017-000896-99	University of Edinburgh, Jun 20, 2017. A multicentre prospective randomised open-label blinded end-point controlled trial of high-sensitivity cardiac troponin I-guided combination angiotensin receptor blockade and beta blocker therapy to prevent cardiac toxicity in breast cancer and lymphoma patients receiving anthracycline adjuvant therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-000896-99/GB	A1 Abweichende Population
60.	2013-002636-25	University of Birmingham. Sep 11, 2013. A Randomised Multicentre Open Label Blinded End Point Trial to Compare the Effects of Spironolactone to Chlortalidone on Left Ventricular Mass and Arterial Stiffness in Stage 3 Chronic Kidney Disease https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002636-25/results	A1 Abweichende Population
61.	2019-002946-19	Boehringer Ingelheim. January 15, 2020. Clinicaltrialsregister.eu: A multicentre, randomised, double-blind, 90-day superiority trial to evaluate the effect on clinical benefit, safety and tolerability of once daily oral EMPagliflozin 10 mg compared to placebo, initiated in patients hospitalised for acUte heart faiLure (de novo or decompensated chronic HF) who have been StabilisEd (EMPULSE). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002946-19/DE	A1 Abweichende Population
62.	2012-005848-21	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. December 18, 2013. Clinicaltrialsregister.eu: A Randomized, Multicountry, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of Atrasentan on Renal Outcomes in Subjects with Type 2 Diabetes and Nephropathy SONAR: Study Of Diabetic Nephropathy with Atrasentan. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005848-21/DE	A1 Abweichende Population
63.	2010-022297-14	Reata Pharmaceuticals, Inc. October 27, 2011. Clinicaltrialsregister.eu: Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: The Occurrence of Renal Events (BEACON). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022297-14/DE	A1 Abweichende Population
<i>ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
64.	NCT04716842	Ayse Belin Ozer, Inonu University. January 25, 2021. Evaluation of Plasma Angiotensin II and Angiotensin II Receptor Levels in Patients With Sepsis and Septic Shock: a Prospective Observational Study. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04716842	A7 Abweicherer Studientyp
65.	NCT04647552	Ayse Belin Ozer, Inonu University, February 16, 2021. ClinicalTrials.gov: Effects of Hydrocortison Treatment on Angiotensin II and Angiotensin II Receptors in Patients With Septic Shock. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04647552	A2 Abweichende Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
66.	ChiCTR2000039376	Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Soochow University. February 1, 2021. Effect of withholding versus continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers on perioperative hypotension and adverse cardiovascular events in elderly patients undergoing noncardiac surgery: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000039376	A1 Abweichende Population
67.	NCT04558359	Flannery AH. December 12, 2020. Renin and Renal Biomarker Response to Angiotensin II. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04558359	A7 Abweichender Studientyp
68.	NCT04529005	University of Illinois at Chicago. December 12, 2020. Angiotensin II in the Perioperative Management of Hypotension in Kidney Transplant Recipients. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04529005	A1 Abweichende Population
69.	NCT04510974	James J. Peters Veterans Affairs Medical Center. December 12, 2020. RAAS and Arterial Stiffness in SCI. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT04510974	A2 Abweichende Intervention
70.	ACTRN1262000620921	Bellomo R, Australian and New Zealand Intensive Care-Research Centre (ANZIC-RC) Monash University Level 3. January 5, 2021. Angiotensin II Infusion in COVID-19-Associated Vasodilatory Shock: A multinational, multicentre registry. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN1262000620921	A7 Abweichender Studientyp
71.	ISRCTN10465389	R&D department at St Helier Hospital. March 11, 2019. Hymenoptera venom anaphylaxis and food allergy induced anaphylaxis: A study of the renin and angiotensin system. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10465389	A1 Abweichende Population
72.	NCT03733145	Wake Forest University Health Sciences. December 12, 2020. Angiotensin II in General Anesthesia. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03733145	A1 Abweichende Population
73.	EUCTR2017-005153-37-FR	La Jolla Pharmaceutical Company. February 28, 2019. A controlled multicenter study to assess efficacy and safety of LJPC-501 in children > 2 to 17 years of age with severely low blood pressure associated with shock. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005153-37-FR	A1 Abweichende Population
74.	NCT03623529	La Jolla Pharmaceutical Company. December 12, 2020. A Study of LJPC-501 in Paediatric Patients With Hypotension Associated With Distributive or Vasodilatory Shock https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623529	A1 Abweichende Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
75.	EUCTR2017-005153-37-BE	La Jolla Pharmaceutical Company. June 30, 2019. A Randomised, Placebo-controlled, Double-blind, Multicentre Efficacy and Safety Study of LJPC-501 in Paediatric Patients > 2 to 17 Years of Age with Catecholamine-Resistant Hypotension Associated with Distributive Shock. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005153-37-BE	A1 Abweichende Population
76.	NCT03431077	La Jolla Pharmaceutical Company. December 12, 2020. A Study of LJPC-501 in Pediatric Patients With Hypotension. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03431077	A1 Abweichende Population
77.	NCT03302650	Cairo University. December 12, 2020. ClinicalTrials.gov: Angiotensin II for Septic Shock Treatment. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03302650	A4 Abweichende Anwendungsdauer (Studie ausgesetzt)
78.	ACTRN12617001192370	Avance Clinical Pty Ltd. July 15, 2019. A phase I/IIa study to assess safety, tolerability, pharmacokinetic, pharmacodynamic effects and exploratory efficacy of two doses of AGMG0201 in patients with essential hypertension. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001192370	A1 Abweichende Population
79.	NCT03245528	La Jolla Pharmaceutical Company. December 12, 2020. Expanded Access for LJPC-501. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03245528	A7 Abweichender Studientyp
80.	NCT03121092	State University of New York - Downstate Medical Center. December 16, 2017. ACEI/ARB Study in Ambulatory and Day of Surgery Admission Patients (ACE/ARB). https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT03121092	A1 Abweichende Population
81.	NCT02624050	Milton S. Hershey Medical Center. December 12, 2020. Methohexital v Propofol as General Anesthetic in Patients on ACEIs or ARBs. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624050	A1 Abweichende Population
82.	NCT02591173	Vanderbilt University Medical Center. January 18, 2021. Blood pressure lowering effects of angiotensin-(1-7) in primary autonomic failure. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591173	A2 Abweichende Intervention
83.	NCT02416024	University of Iowa. December 12, 2020. Arterial Stiffness and General Anesthesia Induced Hypotension in Patients on Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02416024	A2 Abweichende Intervention
84.	IRCT2013100514862N1	Vice Deputy Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences. February 22, 2018. Evaluation of the efficacy of angiotensin inhibitor before coronary bypass on hemodynamic changes and need to vasoactive medicines. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2013100514862N1	A1 Abweichende Population
85.	NCT01867047	Duke University. December 16, 2017. ACE-Inhibitor Effects on Total Hip and Knee Arthroplasty Patients. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01867047	A1 Abweichende Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
86.	NCT01669434	University of Nebraska. December 16, 2017. Chronic Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Intermediate Risk Surgery. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01669434	A1 Abweichende Population
87.	NCT01393782	George Washington University. February 19, 2015. Intravenous AII for the Treatment of Severe Hypotension in High Output Shock: A Pilot Study (ATHOS). https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393782	A4 Abweichende Anwendungsdauer
88.	JPRN-UMIN000005956	OWASE study Project Office, Mie University Graduate School of Medicine Department of Cardiology and Nephrology. April 2, 2019. Investigation of an efficacy of eplerenone combined therapy for hypertensive patients with chronic kidney disease that enough hypotensive effect are not obtained with an angiotensin receptor blocker. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005956	A1 Abweichende Population
89.	JPRN-UMIN000005330	Kanetsu hospital. April 2, 2019. The verification trial of a switch-protocol from angiotensin II receptor blocker to angiotensin-converting enzyme inhibitor in a patient with hypertension. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000005330	A1 Abweichende Population
90.	JPRN-UMIN000001003	Rokko Island Hospital-Clinical Research Committee. April 2, 2019. A randomized trial of the beta-adrenergic antagonist carvedilol in chronic kidney disease. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001003	A1 Abweichende Population
91.	JPRN-UMIN000003473	Oita university Faculty of medicine Dept of clinical pharmacology and therapeutics, J-CLIPNET. April 2, 2019. The study on the relationship between renin activity and hypotensive efficacy of uncombined angiotensin II receptor blockers(ARB) therapy and combined ARB+diuretic therapy for hypertension. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003473	A1 Abweichende Population
92.	NCT00711789	Austin Health, Australia. February 2015, 19. ClinicalTrials.gov: Angiotensin in Septic Kidney Injury Trial (ASK-IT). https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711789	A4 Abweichende Anwendungsdauer
93.	JPRN-UMIN000001003	Rokko Island Hospital-Clinical Research Committee. April 2, 2019. A randomized trial of the beta-adrenergic antagonist carvedilol in chronic kidney disease. https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001003	A2 Abweichende Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-117 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-117 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATHOS-3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Fragestellung und Hypothesen	Ziele, und <u>Primäres Ziel:</u> Effekt von Giapreza verabreicht mittels Infusion auf den MAP bei Patienten mit Katecholamin-refraktärer Hypotonie <u>Sekundäre Ziele:</u> - Vergleich der Änderung des SOFA-Scores (kardial und Summenscore) - Sicherheit und Verträglichkeit von Giapreza im Vergleich zu Placebo <u>Explorative Ziele:</u> - Vergleich der Änderung des Pulsschlags sowie der Katecholamindosis - Mortalität <u>Studienhypothese:</u> Die Patienten der Giapreza-Gruppe sprechen besser auf die Therapie an als diejenigen der Placebogruppe, ausgedrückt als MAP-Ansprechrte.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<u>Allokation:</u> Randomisiert Zuteilungsverhältnis 1:1 Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer Stratifizierung: MAP (<65 vs. ≥5 mmHg) und APACHE II-Score (<30, 31-40 vs. ≥41) zur Screening-Untersuchung <u>Verblindung:</u> Doppelblind <u>Studiendesign:</u> Zweiarmig, Parallelgruppen-Design, Placebo-kontrolliert <u>Studienorganisation:</u> Multizentrisch <u>Studienphase:</u> Phase 3
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab kein Addendum zur Originalversion des Studienprotokolls mit Datum zum 05.12.2014. Allen Studienzentren wurden zusätzliche Dokumente zur Verfügung gestellt, da hinsichtlich einiger Studienaspekte offensichtlich Klärungsbedarf bestand. Es handelt es sich dabei größtenteils um Erläuterungen und Erklärungen, die nicht als relevante Änderung der Methodik eingestuft werden. Die Angaben im Studienprotokoll und SAP zum Berichtszeitraum für UEs waren nicht ganz eindeutig, was anscheinend zu Unsicherheiten seitens der Prüfärzte geführt hat. Diese wurden durch ein Memorandum nach Studienbeginn ausgeräumt (2.6.2016 und 2.9.2016). Darin wurde klargestellt, dass alle unerwünschten Ereignisse (UEs) bis zum Studienende (Tag 7-10) und alle UEs von besonderem Interesse und schwerwiegenden UEs bis zum Tag 28 zu berichten sind. Gemäß Studienprotokoll sollte die Behandlung mit den Prüfpräparaten ausschleichend in Schritten von höchstens 10 ng/kg/min alle 15

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Minuten beendet werden. Die Prüfzentren wurden mit Schreiben datiert zum 11.02.2016 darüber informiert, dass die Behandlung mit Giapreza oder Placebo in Schritten von 5 und 2,5 ng/kg/min alle 15 Minuten ausgeschlichen werden soll. Das Schreiben enthielt weitere Einzelheiten, wie die Dosis der Prüfpräparate nach Ende der dreistündigen Infusion schrittweise erniedrigt werden soll. Mit dieser Änderung sollte vermutlich das Risiko abgemildert werden, dass eine Rebound-Hypotonie auftritt.</p> <p>Es wurde ein länderspezifisches Addendum für die Schweiz erstellt, es hat allerdings kein Patient aus der Schweiz an der Studie teilgenommen.</p> <p>Für das Vereinigte Königreich wurde ebenfalls ein Protokolladdendum erstellt (19.03.2015). Darin war festgelegt, dass bei allen Frauen im gebärfähigen Alter vor der Behandlung ein Schwangerschaftstest vorliegen musste und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UEs) innerhalb von höchstens 24 Stunden an den Sponsor zu melden sind.</p> <p>Es wurden mehr Patienten als geplant eingeschlossen, da die Anzahl der randomisierten aber nicht behandelten Patienten höher war als bei der Fallzahlschätzung angenommen.</p> <p>Auf die geplante Analyse derjenigen Patienten, die auf die Therapie übermäßig ansprachen (MAP „Hyper-Responder“) wurde verzichtet, da bei der <i>a priori</i> geplanten Zwischenanalyse kein Einziger der Patienten diese Kriterien erfüllte. Stattdessen wurde untersucht, ob manche Patienten besonders sensitiv oder überschießend auf Giapreza reagieren.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsene im Alter von mindestens 18 Jahren mit Katecholamin-refraktärer Hypotonie. Dabei galten Patienten dann als Katecholamin-refraktär, wenn sie über mindestens sechs und höchstens 48 Stunden mehr als 0.2 µg/kg/min an Katecholaminen benötigten, um den MAP auf einem Niveau von 55-70 mmHg zu erhalten. - Zentralvenöser und arterieller Zugang und Harnkatheter; erwartungsgemäß mindestens während der ersten 48 Stunden - Verabreichung von mindestens 25 ml/kg einer Krystalloid- oder Kolloidlösung während der letzten 24 Stunden und aus Sicht des Prüfarztes ausgeglichener Flüssigkeitshaushalt des Patienten - Vorliegen mindestens eines der folgenden Kriterien für einen „High-output“-Schock: <ul style="list-style-type: none"> a. Zentralvenöse Sauerstoffsättigung über 70% und zentraler Venendruck über 8 mmHg ODER b. Herzzeitvolumen oberhalb von 2.3 l/min/1.73 m² - Schriftliche Einverständniserklärung durch den Patienten selbst oder einen gesetzlichen Vertreter sowie Fähigkeit und Bereitschaft, die Protokollvorgaben zu erfüllen - Zusätzlich Vereinigtes Königreich: Schwangerschaftstest bei allen Frauen im gebärfähigen Alter <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Patienten unter 18 Jahren - Verbrennungen von mehr als 20% der Körperoberfläche - Kardialer SOFA-Score von drei Punkten oder niedriger - Akutes Koronarsyndrom, das einen Eingriff erforderlich macht - Veno-arterielle, extrakorporale Membranoxygenierung - Falls zutreffend, weniger als 12 Stunden extrakorporale Membranoxygenierung - Leberversagen (MELD-Score ≥ 30) - Patienten mit bekanntem Asthma oder akut aufgetretenem Bronchospasmus, der inhalative Bronchodilatoren erforderlich macht, vorausgesetzt, der Patient wird nicht mechanisch beatmet - Akute Mesenterialinfarkt oder eine entsprechende Vorgeschichte - Frühere, akute oder starke Hinweise auf eine Aortendissektion oder ein Aneurysma der Bauchaorta - Regelmäßige Einnahme von täglich mehr als 500 mg Hydrocortison oder eines Glucocorticoids in gleichwertiger Dosierung - Raynound-Syndrom, systemische Sklerose oder vasospastische Erkrankung - Lebenserwartung weniger als 12 Stunden - Akute Blutungen, die wahrscheinlich innerhalb der nächsten 48 Stunden die Transfusion von mehr als 4 Einheiten Erythrozytenkonzentrat erfordern - Akute Blutungen bei einem Hämoglobinwert unterhalb von 7 g/dl oder jegliche andere Bedingung, die regelmäßige Blutentnahmen unmöglich macht - Zahl der Neutrophilen unterhalb von 1.000 Zellen/mm³ (absolut) - Bekannte Allergie gegenüber Mannitol - Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Interventionsstudie - Zum Zeitpunkt der Screening-Untersuchung bekannte Schwangerschaft
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Institutionelles Überwachungsgremium:</u> Western Institutional Review Board, Puyallup, USA</p> <p><u>Vorsitzender des Gremiums zur Überwachung der Sicherheit:</u> James A. Russell, MD, St Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada</p> <p><u>Studienzentren (Anzahl der Standorte):</u> USA [84], Australien (16), Kanada (7), Vereinigtes Königreich (8), Neuseeland (2). Finnland (3), Frankreich (2), Belgien (1), Deutschland (1)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Prüfarzte waren angehalten, die Patienten während der gesamten Studie bestmöglich unterstützend zu behandeln.</p> <p><u>Screeningphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dauer: Mindestens sechs bis zu 48 Stunden vor Beginn der Behandlung - Optimierung der blutdrucksteigernden Therapie (Vasopressoren) vor Behandlungsbeginn über mindestens sechs und höchstens 48

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																									
		<p>Stunden mit dem Ziel, einen MAP zwischen 55 und 70 mmHg zu erreichen</p> <p><u>Behandlungsphasen:</u> <u>Behandlung an Tag 1: 0-3 Stunden</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Giapreza</i>: 1.25-200 ng/kg/min als i.v. Dauerinfusion, angepasst an den aktuellen MAP-Wert (Ziel-MAP: Mindestens 75 mmHg nach drei Stunden) - <i>Placebo</i>: Vergleichbare Volumina einer 0.9%igen Kochsalzlösung als i.v. Dauerinfusion <p>Dosisanpassungen waren alle 5 Minuten möglich, wenn dies zur Stabilisierung des MAPs (gemittelt über jeweils drei Messungen) akut erforderlich war. Nachfolgend sind die Dosierungsempfehlungen während der ersten drei Stunden dargestellt:</p> <table border="1" data-bbox="624 719 1385 1160"> <thead> <tr> <th data-bbox="624 719 751 853">Aktueller MAP (mmHg)</th> <th data-bbox="756 719 922 853">Anfangsdosis (ng/kg/min)</th> <th data-bbox="927 719 1070 853">Abstand zwischen Titrationen (min)</th> <th data-bbox="1075 719 1230 853">Titration (ng/kg/min)</th> <th data-bbox="1235 719 1385 853">Min./Max. Dosis (ng/kg/min)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="624 860 751 958">≤59</td> <td data-bbox="756 860 922 958">20</td> <td data-bbox="927 860 1070 958">5</td> <td data-bbox="1075 860 1230 958">Auf 80¹, dann um jeweils 20</td> <td data-bbox="1235 860 1385 958">200/2,5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="624 965 751 1025">60-74</td> <td data-bbox="756 965 922 1025">20</td> <td data-bbox="927 965 1070 1025">15</td> <td data-bbox="1075 965 1230 1025">Um jeweils 10 erhöhen</td> <td data-bbox="1235 965 1385 1025">200/2,5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="624 1032 751 1061">75-84</td> <td data-bbox="756 1032 922 1061">n.z.</td> <td data-bbox="927 1032 1070 1061">15</td> <td data-bbox="1075 1032 1230 1061">Keine</td> <td data-bbox="1235 1032 1385 1061">200/2,5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="624 1068 751 1160">≥85</td> <td data-bbox="756 1068 922 1160">n.z.</td> <td data-bbox="927 1068 1070 1160">5</td> <td data-bbox="1075 1068 1230 1160">Um jeweils 10 erniedrigen²</td> <td data-bbox="1235 1068 1385 1160">200/2,5³</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Das unabhängige Überwachungsgremium konnte diese Dosis aus Sicherheitsgründen abändern (60-120 ng/kg/min). ² Beginnend mit einer Dosis von 10 ng/kg/min konnte die Dosis bis zum Erreichen der Mindestdosis halbiert werden. ³ Bei Patienten mit überschießender MAP-Antwort (≥85 mmHg trotz Absetzen aller Vasopressoren) konnte die Dosis auf bis zu 1.25 ng/kg/min abgesenkt werden.</p> <p>kg: Kilogramm, MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck, Max.: Maximum, min: Minute(n), Min.: Minimum, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, ng: Nanogramm, n.z.: Nicht zulässig</p> <p><i>Begleitbehandlung während der ersten drei Stunden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die optimierte Vasopressor-Vortherapie sollte möglichst unverändert beibehalten werden, es sei denn, es waren höhere Dosen notwendig, um den Blutdruck akut zu stabilisieren. - Die Dosis von Inotropika wie Dobutamin und Milrinon durfte während der ersten drei Stunden erhöht werden. Davon ausgenommen waren Adrenalin und Dopamin in inotrop wirksamer Dosierung. - Falls notwendig bis zu 750 ml Flüssigkeit i.v. <p><u>Behandlung an Tag 1-2: 3-48 Stunden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Giapreza</i>: 1.25 bis höchstens 40 ng/kg/min bei einem Ziel-MAP zwischen 65 und 70 mmHg - <i>Placebo</i>: Entsprechende Volumina einer 0.9%igen Kochsalzlösung jeweils als i.v. Dauerinfusion 	Aktueller MAP (mmHg)	Anfangsdosis (ng/kg/min)	Abstand zwischen Titrationen (min)	Titration (ng/kg/min)	Min./Max. Dosis (ng/kg/min)	≤59	20	5	Auf 80 ¹ , dann um jeweils 20	200/2,5	60-74	20	15	Um jeweils 10 erhöhen	200/2,5	75-84	n.z.	15	Keine	200/2,5	≥85	n.z.	5	Um jeweils 10 erniedrigen ²	200/2,5 ³
Aktueller MAP (mmHg)	Anfangsdosis (ng/kg/min)	Abstand zwischen Titrationen (min)	Titration (ng/kg/min)	Min./Max. Dosis (ng/kg/min)																							
≤59	20	5	Auf 80 ¹ , dann um jeweils 20	200/2,5																							
60-74	20	15	Um jeweils 10 erhöhen	200/2,5																							
75-84	n.z.	15	Keine	200/2,5																							
≥85	n.z.	5	Um jeweils 10 erniedrigen ²	200/2,5 ³																							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Vasopressor-Therapie zwischen drei und 48 Stunden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anpassung der Vasopressor-Therapie gemäß zentrumsspezifischer Standards - MAP \geq70 mmHg: Schrittweises Absetzen von zunächst Vasopressin und anschließend anderer Vasopressoren auf bis zu 0.03 μg/kg/min (Summe aus Noradrenalin und Adrenalin); bei einer Dosis zwischen 0.03 und <0.1 μg/kg/min: Keine Änderung der Prüfmedikation - Nach Absetzen aller anderen Vasopressoren, schrittweises Absetzen der Studienmedikation auf eine Mindestdosis von 2.5 ng/kg/min (1.25 ng/kg/min bei Patienten mit überschießender MAP-Antwort) <p><u>Behandlung zwischen 48 Stunden und Tag 7:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschleichen der Prüfmedikationen schrittweise um bis zu 10 ng/kg/min, danach 5 und 2,5 ng/kg/min über jeweils 15 Minuten bis zum Behandlungsende nach längstens 168 Stunden - Sollte sich der Zustand des Patienten nach dem Absetzen verschlechtern (CV SOFA = 4), konnte die Therapie innerhalb von höchstens drei Stunden bis zu einer Dosis von 40 ng/kg/min erneut eingeleitet werden. - Die Behandlung war spätestens nach 7 Tagen zu beenden. <p><u>Nachbeobachtung:</u> Tage 3-6, mindestens aber 3 Tage (72\pm6 Stunden) nach Abschluss der Behandlung Nach 28 Tagen (\pm2 Tage) Nachkontrolle zur Sicherheit anhand der Krankenakte oder telefonisch</p> <p><u>Studienende:</u> Frühestens an Tag 7 (\pm12 Stunden) oder 3 Tage (72\pm6 Stunden) nach Abschluss der Behandlung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Anteil derjenigen Patienten, deren MAP drei Stunden nach Behandlungsbeginn auf mindestens 75 mmHg oder um mindestens 10 mmHg gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) angestiegen ist, ohne, dass die Dosis der klassischen Vasopressoren erhöht wurde</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte (gelten gleichermaßen für die Herzfrequenz):</u> Screening: Mindestens sechs Messungen im Abstand von einer Stunde Baseline: 30 und 15 Minuten und unmittelbar vor oder zu Beginn der Infusion (= Baseline-MAP) Stunde 0-3: Vor jeder Dosistitration sowie mindestens alle 15 Minuten Stunde 4-48: Vor jeder Dosisanpassung sowie mindestens einmal stündlich Stunde 3: Dreifachmessung im Abstand von jeweils 15 Minuten vor, zur und nach der dritten Stunde der Behandlung Tag 3-7: Einmal täglich oder bei Weiterbehandlung entsprechend Stunde 4-48</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des CV SOFA-Scores nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert - Änderung des SOFA-Gesamtscores nach 48 Stunden bezogen auf den Screening-Wert <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Screening (höchstens sechs Stunden vor Beginn der Infusion für das CV SOFA) sowie nach drei und 48 Stunden</p> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sterblichkeit bis zum siebten bzw. 28igsten Tag - Änderung der übrigen SOFA-Komponenten - Anteil der MAP-Responder ein bzw. zwei Stunden nach Behandlungsbeginn - Änderung der Herzfrequenz bis drei Stunden sowie zwischen drei und 48 Stunden nach Behandlungsbeginn - Änderung der Vasopressordosis zwischen drei und 48 Stunden nach Behandlungsbeginn - Änderung des Laktatwerts nach drei Stunden sowie zwischen drei und 48 Stunden nach Beginn der Behandlung - Änderung des Kreatininwerts wie oben für Laktat angegeben - Urinausscheidung - Anteil Patienten mit überschießender MAP-Antwort (0-3 sowie 3-48 Stunden) - Dauer der Vasopressor-Behandlung - Dauer der mechanischen Beatmung - Dauer der intensivmedizinischen Betreuung <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Urinausscheidung: Stündlich über sechs Stunden vor bis 48 Stunden nach Beginn der Behandlung - Blutproben für Hämatologie und Serumchemie: Drei und 48 Stunden nach Beginn der Behandlung - Die Begleitmedikationen einschließlich Vasopressoren wurden durchgängig bis zum siebten Tag oder Studienende dokumentiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Unerwünschte Ereignisse: Fortlaufend ab Beginn der Infusionen bis zum Studienende; Überprüfung an Tag 28, ob zwischenzeitlich weitere UEs aufgetreten sind (telefonisch oder anhand der Krankenakte)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Amendment 1 des SAP (22.12.2016):</u> Die Auswertungen zur kardialen Sicherheit wurden ausgeweitet. Damit wurde Vorgaben der FDA entsprochen. Die Analysen zur Sicherheit wurden spezifiziert und ergänzt, insbesondere UEs von besonderem Interesse (Vasopressor-bedingte Toxizität), UEs, die eine Änderung der Dosis bedingen, zusätzliche Laborauswertungen, und andere. Diese Änderungen dienten hauptsächlich der Klarstellung und Harmonisierung mit dem Studienprotokoll, da im Vorläufer-SAP nicht alle protokollgemäß geplanten Auswertungen beschrieben worden waren. Eine verblindete Zwischenanalyse ergab, dass nicht ein Einziger der Patienten übermäßig auf die Therapie angesprochen hatte (MAP „Hyper-Responder“). Daher wurde dieser Endpunkt durch eine Analyse ersetzt, bei der 30 Minuten nach Infusionsbeginn überprüft wurde, ob manche Patienten besonders empfindlich auf die Therapie reagieren (≤ 5 vs. 6-20 vs. >20 ng/kg/min). <u>Zusätzliche Auswertungen gemäß Studienbericht:</u> Als zusätzlicher Endpunkt wurde die Dauer des Krankenhausaufenthalts ausgewertet, um die Analysen zur Dauer der Vasopressor-Therapie, der Beatmung und des ITS-Aufenthalts zu ergänzen. Um die MAP-Antwort auf Giapreza noch besser zu charakterisieren, wurden zusätzliche Auswertungen vorgenommen (Zeitraum 0-3 Stunden): Zeit zwischen Infusionsbeginn und Erreichen des primären Endpunkts und Anstieg des MAP auf über 100 mmHg; wie lange die Werte oberhalb von 100 mmHg verblieben, wie hoch diese Werte waren und wie lange es dauerte bis der MAP nach Dosisreduktion von Giapreza wieder auf unter 85 mmHg abgesunken war. Weitere Analysen hatten zum Ziel die Dosis-Wirkungsbeziehung von Giapreza während der ersten drei Stunden näher zu untersuchen wie z. B. MAP-Anstieg bei höchster Giapreza-Dosierung. Zusätzlich wurden die Analysen zur Noradrenalin-Äquivalenzdosis ausgeweitet z. B. um Angaben zu den einzelnen Vasopressoren oder der Anzahl der zu verschiedenen Zeitpunkten verschriebenen Vasopressoren. Diese Analysen hatten zum Ziel, näher zu untersuchen, wie sich die Noradrenalin-Äquivalentdosis zusammensetzt. Die Angiotensin I- und II-Spiegel sowie deren Verhältnis und ein möglicher Einfluss extrinsischer und intrinsischer Faktoren wurden zusätzlich analysiert. Weitere Analysen hatten Ziel, zu untersuchen, ob extrinsische oder intrinsische Faktoren die Arzneimittelsicherheit beeinflussen. Bei dem Subkollektiv derjenigen Patienten, bei denen die Infusion nach 48 Stunden gemäß Studienprotokoll beendet und anschließend durch den Prüfarzt wieder eingeleitet wurde, wurden die verabreichten Dosen sowie das Ansprechen auf die Therapie näher untersucht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzlich wurden die UEs getrennt nach Zeitpunkt ihres Auftretens ausgewertet (0-3 und 3-48 Stunden und 48 Stunden bis zur letzten Visite). Es zeigte sich, dass sich diejenigen Patienten, die höhere Giapreza-Dosen benötigen, von denjenigen unterscheiden, bei denen niedrigere Dosen ausreichend sind. Daher wurde untersucht, inwieweit die Dosis und/oder Baseline-Charakteristika das Sicherheitsprofil von Giapreza beeinflussen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung basiert auf der Annahme, dass der MAP bei den Patienten der Placebo-Gruppe um 40% und bei den Patienten der Giapreza-Gruppe um 60% ansteigt. Um bei einer Teststärke von 90% und einem zweiseitigen α von 0,05 im Chi ² -Test die Überlegenheit von Giapreza gegenüber Placebo zu zeigen, sind 150 Patienten pro Gruppe erforderlich. Unter der Annahme, dass 5% der randomisierten Patienten nicht behandelt werden, beträgt die Stichprobengröße 315 Patienten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war eine Zwischenanalyse geplant. Diese fand statt nachdem 150 Patienten die Studie bis zum Tag 28 planmäßig abgeschlossen hatten. Ein unabhängiger Statistiker wertete die Daten zur Wirksamkeit aus und stellte diese dem DSMB unverblindet zur Verfügung. Der Sponsor, der Statistiker und das Studienpersonal erhielten keine Kenntnis der unverblindeten Zwischenergebnisse. Auf Basis der vorliegenden Daten fielte das DSMB eine Entscheidung, ob die Studie wie geplant oder mit Änderungen fortgesetzt oder abgebrochen werden sollte. Bei der Entscheidung, ob die Studie vorzeitig beendet werden sollte, spielte der primäre Endpunkt keine Rolle. Zusätzlich wertete das DSMB die unverblindeten Sicherheitsdaten mindestens viermal jährlich aus und traf jeweils eine Entscheidung hinsichtlich des weiteren Studienverlaufs.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde mittels eines interaktiven Web-basierten Dialogsystems (IWRS) zentral erstellt, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde nach folgenden Kriterien stratifiziert: - Screening-MAP: <65 vs. \geq 65 mmHg - Baseline APACHE II-Score: \leq 30, 31-40 vs. \geq 41 Innerhalb der Strata wurden die Patienten den Behandlungsgruppen in Blöcken im Verhältnis 1:1 randomisiert zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon),	Es wurde ein IWRS verwendet, das jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilte. Dadurch ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. Die Prüfpräparate wurden dem Studienpersonal durch einen nicht verblindeten Pharmazeuten zur Verfügung gestellt. Der Pharmazeut wurde durch den Sponsor oder eine damit beauftragte Person über den Randomisierungscode des Patienten informiert. Dies wurde ausschließlich in den pharmazeutischen (nicht klinischen) Quelldokumenten festgehalten. Anschließend setzte der Pharmazeut

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	den Inhalt der jeweils benötigten Giapreza-Durchstechflaschen 0.9%iger Kochsalzlösung unter sterilen Bedingungen zu. Die Studienteams erhielten die Prüfpräparate in Form von Infusionsbeuteln, die äußerlich nicht unterscheidbar waren. Somit war die Geheimhaltung ab diesem Zeitpunkt gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde zentral mittels eines IWRS erstellt, welches jedem Studienteilnehmer einen individuellen Behandlungscode zuteilte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Intensivpflegeteams erhielten die Prüfpräparate als äußerlich nicht unterscheidbare Infusionsbeutel. Die Gruppenzuteilung war ausschließlich dem Pharmazeuten des jeweiligen Studienzentrums bekannt und die Prüfärzte und deren Mitarbeiter sowie die Patienten hatten keine Kenntnis von der Behandlungsfolge.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Giapreza ist ein steriles Konzentrat Herstellung einer Infusionslösung. Bei den verdünnten Infusionslösungen handelte es sich um klare, geruchsneutrale Infusionslösungen ohne sichtbare Partikel, die äußerlich nicht unterscheidbar waren.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Tests wurden zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von 5% ausgeführt. <u>Primärer Endpunkt:</u> Ansprechrate nach dreistündiger Behandlung (MAP-Responder: ≥ 75 mmHg oder Anstieg um mindestens 10 mmHg gegenüber Baseline ohne gleichzeitigen Anstieg der Vasopressor-Dosis) Es wurde die Hypothese überprüft, ob Giapreza der Behandlung mit Placebo hinsichtlich der MAP-Ansprechrate überlegen ist. Zur Analyse wurde ein logistisches Regressionsmodell eingesetzt, in das folgende Kovariaten eingingen: Baseline-MAP, APACHE II-Score sowie Einsatz von Vasopressin (Ja/Nein) und die Katecholamindosis (ausgedrückt als Noradrenalin-Äquivalenzdosis in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), Letztere jeweils bezogen auf den Zeitraum sechs Stunden vor der Randomisierung. Das zweiseitige α betrug bei der Primäranalyse 0,05. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Vorausgesetzt das Ergebnis des primären Endpunkts war statistisch signifikant, wurden die sekundären Endpunkte CV SOFA und SOFA-Gesamtscore sequenziell getestet (jeweils $\alpha=0,05$).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zur Untersuchung der Änderung des SOFA-Scores nach 48 Stunden wurde ein stratifizierter Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren eingesetzt. Der CV SOFA-Score wurde mittels eines stratifizierten allgemeinen linearen Modells untersucht. Bei beiden Tests sollten die zur Randomisierung eingesetzten Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt werden (Screening-MAP und APACHE II-Score).</p> <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <p>Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 7 bzw. 28 Tagen wurde mittels Kaplan-Meier geschätzt. Dabei wurden die Produkt-Grenzwert-Methode sowie die Greenwood-Formel angewendet. Ein zweiseitiger Log-Rank-Test wurde eingesetzt, um zu prüfen, ob die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen signifikant sind.</p> <p>Die übrigen SOFA-Komponenten wurden wie oben für den Gesamtscore beschrieben analysiert. Dabei wurden ein allgemeines lineares Modell und die Randomisierungs-Strata zur Berechnung eingesetzt.</p> <p>Die Ansprechrates (MAP-Responder) nach einer und zwei Stunden wurden analog zum primären Endpunkt ausgewertet.</p> <p>In die Berechnung der Herzfrequenz gingen alle in dem jeweiligen Zeitraum (0-3 Stunden und 15 Minuten und 3 Stunden und 16 Minuten bis 48 Stunden) gemessenen Werte ein. Ein Zweistichproben-t-Test wurde angewendet, um den Behandlungseffekt zu untersuchen. Eine Imputation fand dabei nicht statt.</p> <p>Zur Analyse der Vasopressor-Gesamtdosis nach drei bzw. 48 Stunden kam ebenfalls ein Zweistichproben-t-Test zum Einsatz. Bei im Studienverlauf verstorbenen Patienten wurde die LOCF-Methode angewendet. Die Änderung der Vasopressordosis über den jeweiligen Zeitraum wurde mittels Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung der Dosis zu Baseline untersucht.</p> <p>Auf die Darstellung der statistischen Analysen von Laborwerten wird verzichtet, da diese für die Nutzenbewertung als nicht relevant erachtet werden.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Methode und ein Log-Rank-Test wurden angewendet, um die Dauer der Vasopressor-Behandlung, der Beatmung und der intensivmedizinischen Betreuung zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Gesetzt den Fall, dass eines dieser Ereignisse (Ende der Vasopressor-Behandlung, der Beatmung bzw. des ITS-Aufenthalts) an demselben Tag eintrat an dem der Patient verstarb, ging dieses Datum in die Analyse ein. Zu Studienbeginn nicht beatmete Patienten gingen nicht in die Analysen zur Beatmung ein.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung eines möglichen Zentrums effekts und einer Interaktion zwischen Zentrum und Behandlung ($\alpha=0,15$) - Cochran-Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der zur Randomisierung eingesetzten Strata sowie der Strata gemäß der klinischen Daten (sollte es Diskrepanzen zwischen diesen beiden Datensätzen geben; zusätzlich ITT-Analyse) <p><u>Sensitivitätsanalysen der sekundären Endpunkte:</u></p> <p>Die SOFA-Ergebnisse (Gesamtscore) wurden zusätzlich mittels eines stratifizierten allgemeinen linearen Modells untersucht. Als Sensitivitätsanalyse zum CV SOFA-Score wurde ein stratifizierter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren eingesetzt. Bei beiden Tests wurden die Randomisierungsstrata eingegeben.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen der explorativen Endpunkte:</u> Die Mortalität nach 7 bzw. 28 Tagen wurde zusätzlich unter Einsatz eines stratifizierten Log-Rank-Tests untersucht (wiederum Randomisierungsstrata) und die ITT-Population ausgewertet. Bei der ITT-Analyse galt der Zeitpunkt der Randomisierung als Ausgangspunkt.</p> <p>Für den Endpunkt Vasopressordosis war eine zusätzliche Auswertung vorgesehen, aus der während der Behandlung verstorbene Patienten ausgeschlossen wurden (bis 48 Stunden).</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u> Für folgende Endpunkte waren Subgruppenanalysen prospektiv geplant: Primärer Endpunkt und Mortalität nach 7 und 28 Tagen. Zur Untersuchung möglicher Subgruppeneffekte wurden ein univariates Model und ein nicht adjustierter Chi²-Test eingesetzt. Es wurde jeweils die OR mit den dazugehörigen 95% KIs berechnet. Zudem wurden mögliche Subgruppeneffekte mittels eines multivariaten, logistischen Regressionsmodells untersucht, in welches die Faktoren Behandlung, Altersgruppe und Geschlecht eingingen. Die <i>a priori</i> definierten Kovariaten und dazugehörigen Trennpunkte wurden sequenziell in dem Model untersucht. Dabei wurden sehr kleine Subgruppen (<10 % der Patienten einer Kategorie) aus den Analysen ausgeschlossen. Die Kovariaten wurden basierend auf den Ergebnissen eines Plausibilitätsquotiententests (likelihood ratio test) ausgewählt. Das Signifikanzniveau betrug dabei 0,15 und ab einem Wert von p=0,05 wurde die jeweilige Kovariate endgültig in das Model aufgenommen. Zur Bewertung des Behandlungseffekts wurden das OR und die dazugehörigen 95 % KIs berechnet, jeweils adjustiert nach anderen Prognosefaktoren. Zudem wurde jeweils ein Interaktionstest zur Überprüfung des Behandlungseffekts durchgeführt.</p> <p>Folgende Subgruppen waren <i>a priori</i> definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Altersgruppe: <65 vs. ≥65 Jahre und <75 vs. ≥75 Jahre - Geschlecht: Männlich vs. weiblich - Ethnische Gruppe: Kaukasier/weiß vs. Andere - BMI: <30 vs. ≥30 kg/m² - Albuminausgangswert (Baseline): <2.5 vs. ≥2.5 g/dl (Trennpunkt konnte gegebenenfalls vor der Entblindung der Studie abgewandelt werden) - Geographische Region: USA, Kanada, Europa, Australien/Neuseeland - Baseline-MAP: <65 vs. ≥65 mmHg (basierend auf den klinischen Daten) - Baseline APACHE II-Score: ≤30 vs. >30 (basierend auf den klinischen Daten) - Kürzlich Verschreibung eines ACE-Hemmers: Nein vs. Ja - Kürzlich Verschreibung eines Angiotensin-Rezeptorblockers: Nein vs. Ja - Früheres ARDS: Nein vs. Ja - ARDS nach Röntgenbefund der Brust: Nein vs. Ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Frühere Sepsis: Nein vs. Ja - Noradrenalin-Äquivalenzdosis zu Behandlungsbeginn: <0,35, ≥0,35 bis 0,50 vs. ≥0,50 µg/kg/min (bei der multivariaten Analyse wurde lediglich der Trennpunkt 0,50 untersucht) - Baseline-Angiotensin I- und II-Spiegel: Erstes, zweites, drittes und viertes Quartil (die Trennpunkte konnten gegebenenfalls abgeändert werden; bei der multivariaten Analyse wurde lediglich der Median als Trennpunkt untersucht) - Verhältnis von Angiotensin I zu II: Kleiner als der Median vs. der Median oder höher
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Gesamtpopulation:</u> a) Randomisiert wurden: Placebo n=172 Giapreza n=172 b) Tatsächlich behandelt wurden: Placebo n=158 Giapreza n=163 c) In der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt wurden: Placebo n=158 (n=172 ITT-Sensitivitätsanalyse) Giapreza n=163 (n=172 ITT-Sensitivitätsanalyse) <u>Relevante Teilpopulation:</u> a) Randomisiert wurden: Placebo n=128 Giapreza n=118 b) Tatsächlich behandelt wurden: Placebo n=115 Giapreza n=114 c) In der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt wurden: Placebo n=115 (n=128 ITT-Sensitivitätsanalyse) Giapreza n=114 (n=118 ITT-Sensitivitätsanalyse)
13b	Für jede Gruppe (Gesamtpopulation): Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Randomisiert wurden: Placebo n=172 Giapreza n=172 Nicht behandelt wurden: Placebo n=14 n=7 rasche Besserung n=3 rasche Entgleisung n=2 Rückzug der Einverständniserklärung n=1 Entscheidung des Prüfarztes n=1 Re-Randomisierung Giapreza n=10 n=3 rasche Besserung n=2 Entscheidung des Prüfarztes n=2 Rückzug der Einverständniserklärung n=1 rasche Besserung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>n=1 rasche Entgleisung n=1 erfüllte nicht die Eignungskriterien n=1 erhielt ein anderes Prüfpräparat Tatsächlich behandelt wurden: Placebo n=158 Giapreza n=163 (inklusive ein re-randomisierter Patient, der ursprünglich der Placebogruppe angehörte) Die Studie nicht beendet haben (Tag 7 bzw. drei Tage nach Abschluss der Behandlung): Placebo: n=71 n=54 verstorben n=9 andere Gründe n=4 Entzug der Einverständniserklärung n=3 Entscheidung des Prüfarztes n=1 unerwünschtes Ereignis Giapreza: n=54 n=40 verstorben n=6 andere Gründe n=3 Entscheidung des Prüfarztes n=2 unerwünschtes Ereignis n=2 Protokollverletzung n=1 Entzug der Einverständniserklärung Die Studie beendet haben (Tag 7 bzw. drei Tage nach Abschluss der Behandlung): Placebo: n=101 Giapreza: n=118 Die Nachbeobachtung (Tag 28) nicht abgeschlossen haben: Placebo: n=93 (90 verstorben, 3 Überleben unklar) Giapreza: n=79 (76 verstorben, 3 Überleben unklar) Die Nachbeobachtung (Tag 28) abgeschlossen haben: Placebo: n=79 Giapreza n=93</p>
13b	Für jede Gruppe (relevante Teilpopulation): Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Randomisiert wurden: Placebo n=128 Giapreza n=118 Nicht behandelt wurden: Diese Angaben liegen für der relevante Teilpopulation nicht vor. Tatsächlich behandelt wurden: Placebo n=115 Giapreza n=114 Die Studie nicht beendet haben (Tag 7 bzw. drei Tage nach Abschluss der Behandlung; mITT): Placebo: n=49 n=46 verstorben n=1 Rückzug der Einverständniserklärung n=1 Unerwünschtes Ereignis n=1 Anderweitiger Grund Giapreza: n=36 n=34 verstorben n=1 Entscheidung des Prüfarztes n=1 Unerwünschtes Ereignis</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Studie beendet haben (Tag 7 bzw. drei Tage nach Abschluss der Behandlung; mITT): Placebo: n=66 Giapreza: n=78</p> <p>Die Nachbeobachtung (Tag 28) nicht abgeschlossen haben (mITT): Placebo: n=71 (70 verstorben, 1 Überleben unklar) Giapreza: n=55 (alle verstorben)</p> <p>Die Nachbeobachtung (Tag 28) abgeschlossen haben: Placebo: n=44 Giapreza: n=59</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienaufnahme: 6. Mai 2015 Randomisierung erster Patient</p> <p>Studienabschluss: 9. Februar 2017 Abschluss letzter Patient Die Nachbeobachtung aller Patienten ist abgeschlossen.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig abgeschlossen.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>µg: Mikrogramm, ACE: Angiotensin-konvertierendes Enzyms (angiotensin-converting enzyme), APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II, ARDS: Akutes Atemnotsyndrom (acute respiratory distress syndrome), BMI: Body mass index, CV: Kardiovaskulär (cardiovascular), dl: Deziliter, DSMB: Gremium zur Überwachung der Sicherheit (data safety monitoring board), FDA: Food and Drug Administration, g: Gramm, i.v.: Intravenös, ITS: Intensivstation, ITT: Intention-to-treat, IWRS: Web-basiertes Dialogsystem (interactive web response system), kg: Kilogramm, KI: Konfidenzintervall, l: Liter, LOCF: Last observation carried forward, m²: Quadratmeter, MAP: Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure), Max.: Maximum, MELD: Model of End Stage Liver Disease, mg: Milligramm, Min.: Minimum, min: Minute, mITT: Modified intention-to-treat, ml: Milliliter, mm³: Kubikmillimeter, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, n: Anzahl Patienten in der Analyse, ng: Nanogramm, OR: Odds-Ratio, SAP: Statistischer Analyseplan, SOFA: Sequential organ failure assessment, UE: Unerwünschtes Ereignis, USA: United States of America, vs.: <i>Versus</i></p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

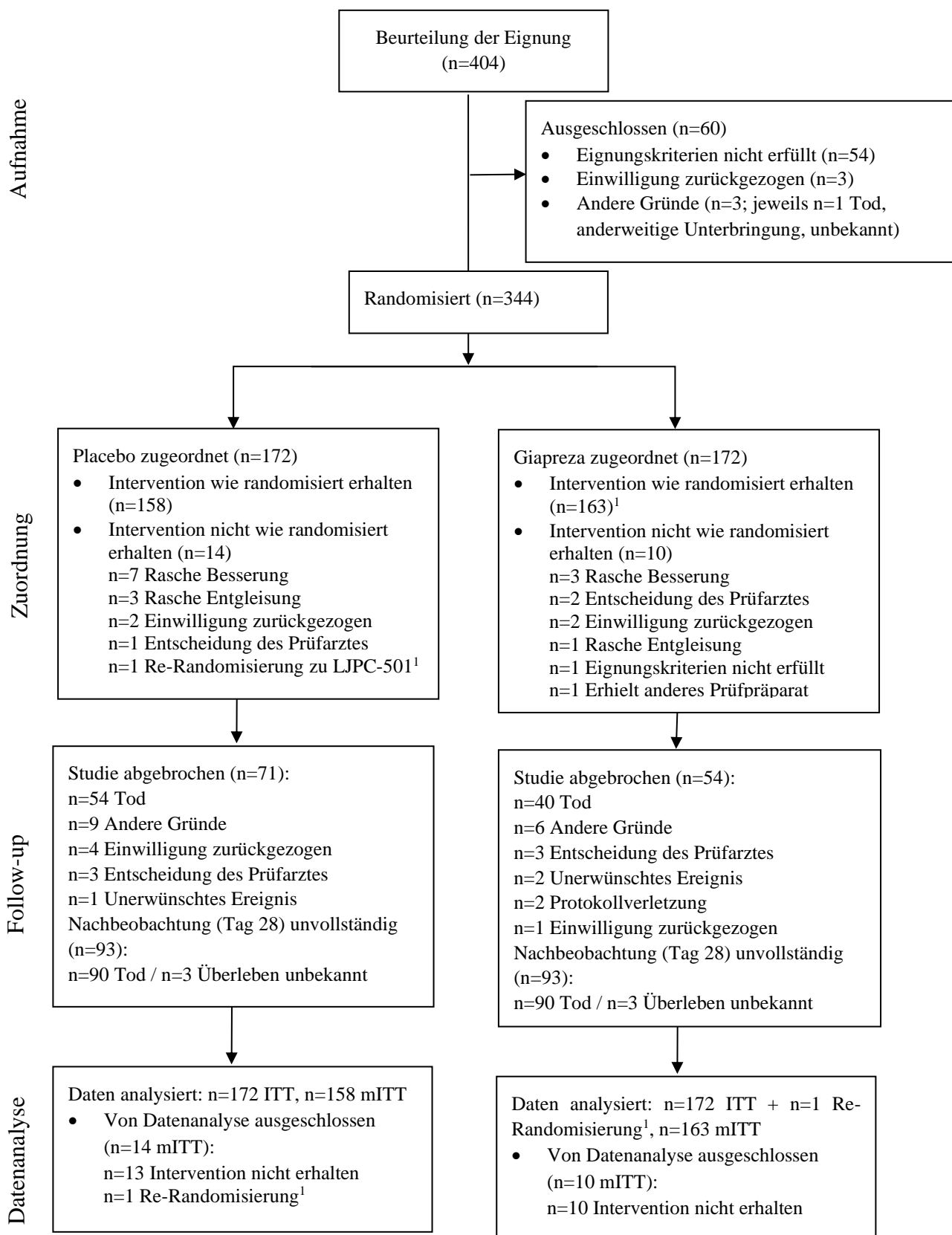


Abbildung 4-35: Flow-Chart der Studie ATHOS-3 (Gesamtpopulation)

¹ Ein Patient wurde ursprünglich der Placebogruppe zugeteilt allerdings nie behandelt, da der Patient aufgrund einer Operation vorzeitig aus der Studie ausschied. Dieser Patient wurde anschließend der LJPC-501-Gruppe randomisiert zugeteilt und protokollgemäß bei der mITT/Safety-Analyse bzw. ITT-Analyse als Patient der LJPC-501- bzw. Placebogruppe ausgewertet.

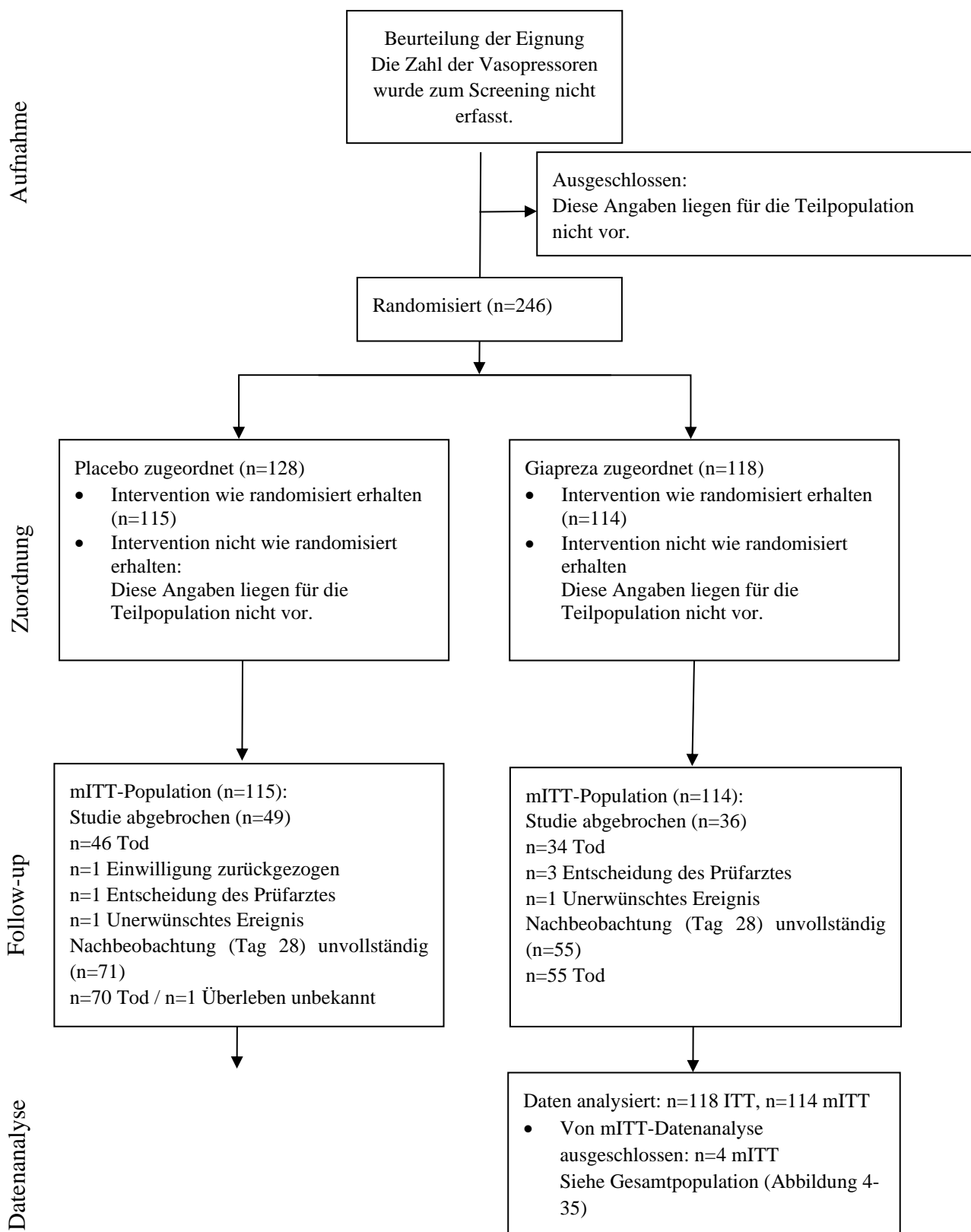


Abbildung 4-36: Flow-Chart der Studie ATHOS-3 (relevante Teilpopulation)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen [88]. Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATHOS-3

Studie: ATHOS-3, LJPC501-CRH01 (relevante Teilpopulation)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll Revision 1.0 vom 5.12.2014 [18]	A
Statistischer Analyseplan Revision 3.0 vom 31.01.2015, Amendement 1 vom 22.12.2016 [18]	B
Studienbericht vom 21.6.2017, finaler Datenschnitt [18]	C
Studienbericht Supplement vom 24.05.2018 [32]	D
G-BA Zusatzanalysen 21.12.2020 und 17.03.2021 [20]	E
Registereinträge: clinicaltrials.gov [76] EU-CTR EudraCT [78] WHO ICTRP [79]	F
Publikation Khanna et al., 2017 [48], Tumlin et al., 2018 [12]	G
CTD-Module 2.5, 2.7.3 und 2.7.4 [51, 80, 121]	H

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A-G

Bei der Studie ATHOS-3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase III im Parallelgruppendesign. Da die Vasopressortherapie während der Screeningphase der ATHOS-3-Studie optimiert wurde, erhielten die Patienten der relevanten Teilpopulation in beiden Behandlungsarmen bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens zwei Vasopressoren und es ist somit nicht zu einem Bruch der Randomisierung gekommen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, C, G

Zur Blockrandomisierung wurde zentral ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem eingesetzt (Interactive Web-Response System, IWRS), das jedem Patienten einen individuellen Behandlungscode zuteilte. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, C, G

Zur Blockrandomisierung wurde zentral ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem eingesetzt (Interactive Web-Response System, IWRS), das jedem Patienten einen individuellen Behandlungscode zuteilte. Die Prüfpräparate waren äußerlich nicht unterscheidbar. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet und es liegen bei den Patienten keine Anhaltspunkte vor, dass es im Studienverlauf zu einer Entblindung gekommen ist.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D, G

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Studienpharmazeut war gegenüber der Behandlung nicht verblindet, war an der Studie einschließlich der Behandlung ansonsten allerdings nicht beteiligt. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Die Infusion von LJPC-501 führte während der ersten drei Stunden zu einem raschen Anstieg des MAP, der bei den Patienten der Placebogruppe weniger deutlich ausfiel. Zu berücksichtigen ist, dass es auch Non-Responder in der LJPC-501 Gruppe gab und nur wenige Patienten je Studienzentrum behandelt worden sind. Eine Teilentblindung aufgrund der hämodynamischen Parameter ist somit nicht zu erwarten. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Da auch Patienten der Placebogruppe auf die Therapie angesprochen haben, ist eine vollständige Entblindung äußerst unwahrscheinlich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G

Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht, den Studienregisterangaben und der Hauptpublikation ergibt für die ATHOS-3-Studie keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der SAP spezifiziert einige explorative Endpunkte wie z. B. Mortalität, die laut Studienprotokoll nicht vorgesehen waren. Da diese bereits vor Abschluss der Studie feststanden, ist dies nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu bewerten und es handelt sich mehrheitlich um standardmäßig in Studien bei kritisch Erkrankten erhobene Endpunkte. Es wurden diverse Post-hoc-Analysen durchgeführt. Damit wurden meist Vorgaben der Zulassungsbehörden umgesetzt und diese sind dadurch gerechtfertigt.

Der Patientenfluss ist in der ATHOS-3-Studie transparent und nachvollziehbar dargestellt. Der Patientenfluss der relevanten Teilpopulation findet sich im Anhang 4-E, soweit die entsprechenden Angaben erhoben wurden (Abbildung 4-36 und Abbildung 4-36).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, D, E, H

Eine Interimanalyse war prospektiv geplant, nachdem der 50igste Patient die Studie abgeschlossen hatte, und die Analysen waren in einem Zwischenanalyseplan *a priori* festgelegt. Ein vorzeitiger Abbruch der Studie auf Basis der Ergebnisse des primären Endpunkts war dabei nicht vorgesehen [52]. Um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden werden die Daten einer Teilpopulation herangezogen (n=229/321, 71,3%), die *a priori* nicht geplant war und entsprechend wurde auch nicht nach dem gruppenbildenden Merkmal stratifiziert. Laut IQWiG können für die Bewertung eines Behandlungseffekts Teilpopulationen herangezogen werden, vorausgesetzt, die ursprüngliche Randomisierung der Studie bleibt aufrechterhalten. Dies ist gewährleistet, wenn die Selektion einer Teilpopulation nach den gleichen Kriterien in allen relevanten Behandlungsarmen einer Studie erfolgt [116]. Da die Vasopressortherapie während der Screeningphase der ATHOS-3-Studie optimiert wurde, erhielten die Patienten der relevanten Teilpopulation in beiden Behandlungsarmen bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens zwei Vasopressoren und es ist somit nicht zu einem Bruch der Randomisierung gekommen.

Die Mehrzahl der erhobenen demographischen und Krankheitscharakteristika ist zwischen den Behandlungsgruppen bei den Patienten der relevanten Teilpopulation vergleichbar.,

Vor Beginn der Infusionen wurde die Vasopressor-Therapie bei allen Studienteilnehmern über mindestens sechs und höchstens 48 Stunden angepasst, um einen arteriellen Zieldruck zwischen 55 und 70 mmHg zu erreichen. Während der ersten drei Stunden der Infusion durfte die Dosis der konventionellen Vasopressoren angepasst werden, sollte dies zur Stabilisierung des Patienten notwendig sein. Die Prüferärzte waren jedoch angehalten, die Dosis der Vasopressoren während dieser Phase wenn immer möglich unverändert beizubehalten. Daher könnte bei einigen, wenigen Patienten der Placebogruppe die Vasopressor-Therapie in diesem Zeitraum nicht optimal gewesen sein. Bei etwa 40% der Patienten der Placebogruppe wurde während der ersten drei Stunden die Noradrenalin-Äquivalenzdosis erhöht (CSR Tabelle 14.2.1.1.3). Dies bedeutet, dass sich ein nicht unerheblicher Teil der Prüferärzte nicht an die protokollgemäße Empfehlung gehalten hat oder halten konnte, die Dosierung der Standard-Vasopressoren beizubehalten. Bei kritisch Kranken in einer Notfallsituation werden die Intensivmediziner je nach Notwendigkeit und unabhängig von den Protokollvorgaben handeln. Dennoch ist nicht völlig auszuschließen, dass einige, wenige Patienten der Placebogruppe während der ersten drei Stunden nicht optimal mit Vasopressoren behandelt wurden, was die Ergebnisse zugunsten von LJPC-501 verzerren würde. Von einer relevanten Verzerrung wird allerdings nicht ausgegangen, da die Standardtherapie bereits zuvor optimiert wurde und die Vasopressordosen falls notwendig erhöht werden konnten und auch wurden.

Die NED scheint bei den Teilnehmern der ATHOS-3-Studie niedriger gewesen zu sein als dies in Europa üblich ist und viele der Patienten wurden zusätzlich mit Vasopressin behandelt. Es liegen bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet keine aktuellen Daten aus Deutschland vor, welche NED und wie häufig Vasopressin nach der Zulassung von Argipressin (Empressin®) eingesetzt werden. Bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet ist der Zusatz von Adrenalin oder Vasopressin angezeigt, um die Patienten schnellstmöglich hämodynamisch zu stabilisieren. Da Adrenalin dieselbe Toxizität wie die Erstlinientherapie Noradrenalin besitzt, wird vermutlich auch in Deutschland bei fortbestehender Hypotonie im Schockzustand vorzugsweise Vasopressin (Argipressin) zugesetzt. Die Therapie des refraktären, distributiven Schocks ist stets patientenindividuell, je nach Notwendigkeit. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass dieser Aspekt die Ergebnisse nicht relevant d. h. in ihrer Ausrichtung verzerrt und die Subgruppenanalysen legen nahe, dass weder die Noradrenalin-Äquivalenzdosis noch Vasopressin relevante Effektmodifikatoren sind.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch (relevante Teilpopulation)**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ATHOS-3 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase III im Parallelgruppensdesign. Da die Vasopressortherapie während der Screeningphase der ATHOS-3-Studie optimiert wurde, erhielten die Patienten der relevanten Teilpopulation in beiden Behandlungsarmen bereits zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens zwei Vasopressoren und es ist somit nicht zu einem Bruch der Randomisierung gekommen.

Zur Blockrandomisierung wurde zentral ein interaktives Web-basiertes Dialogsystem eingesetzt (Interactive Web-Response System, IWRS), das jedem Patienten einen individuellen Behandlungscode zuteilte. Damit ist sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wird und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet ist.

Sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen waren verblindet und es liegen bei den Patienten keine Anhaltspunkte vor, dass es im Studienverlauf zu einer Entblindung gekommen ist. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Studienpharmazeut war gegenüber der Behandlung nicht verblindet, war an der Studie einschließlich der Behandlung ansonsten allerdings nicht beteiligt.

Die Infusion von LJPC-501 führte während der ersten drei Stunden zu einem raschen Anstieg des MAP, der bei den Patienten der Placebogruppe weniger deutlich ausfiel. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Die Infusion von LJPC-501 führte während der ersten drei Stunden zu einem raschen Anstieg des MAP, der bei den Patienten der Placebogruppe weniger deutlich ausfiel. Zu berücksichtigen ist, dass es auch Non-Responder in der LJPC-501 Gruppe gab und nur wenige Patienten je Studienzentrum behandelt worden sind. Eine Teilentblindung aufgrund der hämodynamischen Parameter ist somit nicht zu erwarten. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Da auch Patienten der Placebogruppe auf die Therapie angesprochen haben, ist eine vollständige Entblindung äußerst unwahrscheinlich. Eine Entblindung der kritisch kranken Patienten ist folglich auszuschließen. Bei objektiven Endpunkten spielt eine mögliche Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit eine untergeordnete Rolle und Verzerrungen durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit sind dementsprechend endpunktspezifisch zu betrachten.

Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und den Studienregisterangaben ergibt für die ATHOS-3-Studie keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der SAP spezifiziert einige explorative Endpunkte wie z. B. Mortalität, die laut Studienprotokoll nicht vorgesehen waren. Da diese bereits vor Abschluss der Studie feststanden, ist dies nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu bewerten und es handelt sich mehrheitlich um standardmäßig in Studien bei kritisch Erkrankten erhobene Endpunkte. Es wurden diverse Post-hoc-Analysen durchgeführt. Damit wurden meist Vorgaben der Zulassungsbehörden umgesetzt und diese sind dadurch gerechtfertigt.

Die Mehrzahl der erhobenen demographischen und Krankheitscharakteristika ist zwischen den Behandlungsgruppen bei den Patienten der relevanten Teilpopulation vergleichbar..

Vor Beginn der Infusionen wurde die Vasopressor-Therapie bei allen Studienteilnehmern über mindestens sechs und höchstens 48 Stunden angepasst, um einen arteriellen Zieldruck zwischen 55 und 70 mmHg zu erreichen. Während der ersten drei Stunden der Infusion durfte die Dosis der konventionellen Vasopressoren angepasst werden, sollte dies zur Stabilisierung des Patienten notwendig sein. Die Prüfarzte waren jedoch angehalten, die Dosis der Vasopressoren während dieser Phase wenn immer möglich unverändert beizubehalten. Daher könnte bei einigen, wenigen Patienten der Placebogruppe die Vasopressor-Therapie in diesem Zeitraum nicht optimal gewesen sein. Bei etwa 40% der Patienten der Placebogruppe wurde während der ersten drei Stunden die Noradrenalin-Äquivalenzdosis erhöht (CSR Tabelle 14.2.1.1.3). Dies bedeutet, dass sich ein nicht unerheblicher Teil der Prüfarzte nicht an die protokollgemäße Empfehlung gehalten hat oder halten konnte, die Dosierung der Standard-Vasopressoren beizubehalten. Bei kritisch Kranken in einer Notfallsituation werden die Intensivmediziner je nach Notwendigkeit und unabhängig von den Protokollvorgaben handeln. Dennoch ist nicht völlig auszuschließen, dass einige, wenige Patienten der Placebogruppe während der ersten drei Stunden nicht optimal mit Vasopressoren behandelt wurden, was die Ergebnisse zugunsten von LJPC-501 verzerren würde. Von einer relevanten Verzerrung wird allerdings nicht ausgegangen, da die Standardtherapie bereits zuvor optimiert wurde und die Vasopressordosen falls notwendig erhöht werden konnten und auch wurden.

Das Verzerrungspotential wird aus Studienebene für die relevante Teilpopulation wird als hoch eingestuft. Die Analysen der Teilpopulation der ATHOS-3-Studie sind geeignet, Ergebnisse mit mäßiger Ergebnissicherheit zu liefern.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben bis zum Tag 7 bzw. 28

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D, G

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, sodass die Endpunkterheber grundsätzlich keine Kenntnis von der Gruppenzuteilung hatten. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Studienpharmazeut war gegenüber der Behandlung nicht verblindet, war an der Studie ansonsten allerdings nicht beteiligt.

Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, E

Der Endpunkt wird für die mITT- und ITT-Population dargestellt. Aus der mITT-Population der ATHOS-3-Studie wurden lediglich diejenigen Patienten ausgeschlossen, die die Interventionen aus unterschiedlichen Gründen nicht erhalten haben d. h. bereits vor der Behandlung ausgeschieden sind. Ansonsten gingen alle Patienten in die mITT-Analyse ein einschließlich derjenigen Patienten, die die Therapie nach Behandlungsbeginn abgebrochen haben oder im Studienverlauf leider verstorben sind. Nach Anhang 4-F ist das Vorgehen, nur diejenigen randomisierten Patienten auszuwerten, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist, in begründeten Fällen Guideline-konform. Die mITT-Population umfasst 93,1% der Patienten der ITT-Population. Diese Abweichungen (6,1%) liegt nur geringfügig oberhalb der gemäß 0 tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population (bezogen auf Protokollverletzungen und Patienten, die aus der Nachbeobachtung fielen). Da alle Patienten, die wie beabsichtigt mit den

Prüfinterventionen behandelt wurden bei der mITT-Auswertung berücksichtigt werden und der Nichtberücksichtigungsanteil gering ist, wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Im Studienverlauf sind keine Patienten aus der Nachbeobachtung gefallen und die Protokollverletzer gingen in die mITT-/ITT-Analysen mit ein. Zur Imputation für fehlende Werte wurden angemessene Verfahren eingesetzt.

Ein Patient, der ursprünglich der Placebogruppe randomisiert zugeteilt worden war, wurde bedingt durch einen operativen Eingriff vor der ersten Dosis ausgeschlossen. Anschließend wurde der Patient der LJPC-501-Gruppe randomisiert zugeteilt. Gemäß SAP wurde der Patient bei der mITT-/Safety-Analyse der LJPC-501- und bei der ITT-Analyse der Placebogruppe zugeordnet. Dieses Vorgehen ist angemessen und stellt bei nur einem davon betroffenen Patienten (0,4% der relevanten Teilpopulation) das ITT-Prinzip nicht infrage.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Vergleich des Studienprotokolls, SAPs, Studienberichts und der Studienregistereinträge liefert keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Protokollgemäß war die Erhebung des Endpunkts nach 7 Tagen vorgesehen und wurde mit Amendement 1 des SAP datiert zum 26.12.2016 zusätzlich auf 28 Tage erweitert. Dies entspricht der Empfehlung der EMA-Leitlinie zur Erfassung der Kurzzeitletalität [15] und ist somit gerechtfertigt.

Der Patientenfluss der Gesamtpopulation ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten mit septischem Schock versterben mehrheitlich innerhalb der ersten 28 Tage, allerdings treten auch danach noch Todesfälle auf [117]. Daher werden in der ATHOS-3-Studie vermutlich nicht alle Todesfälle erfasst. Die Sterblichkeit nach 28 Tagen ist allerdings ein geeigneter Endpunkt, um den Behandlungseffekt auf die Kurzzeitmortalität bei Patienten mit akut lebensbedrohlichen Erkrankungen zu untersuchen. Bei längerer Nachbeobachtung besteht das Risiko, dass der Behandlungseffekt durch Todesfälle, die nicht mit der Behandlung in Zusammenhang stehen, und Begleiterkrankungen verwässert wird [15]. Daher wird nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen.

Da für den Endpunkt kein Beleg für eine Interaktion für die Merkmale Albuminspiegel und ARDS-Befund vorliegen (Abschnitt 4.3.1.3.10), wird nicht angenommen, dass die Ergebnisse bei der Teilpopulation durch die beobachteten Baseline-Imbalancen dieser Merkmale relevant d. h. in ihrer Ausrichtung verzerrt werden.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt ist in der vorliegenden Operationalisierung nicht geeignet, um die Langzeitmortalität zu untersuchen, wird allerdings bei den Schwerstkranken im gegenständlichen Anwendungsgebiet als valider Endpunkt zur Erfassung der Kurzzeitsterblichkeit eingestuft.

Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtmortalität als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ansprechrate (MAP-Responder) drei Stunden nach Behandlungsbeginn**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D, G

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, sodass die Endpunkterheber grundsätzlich keine Kenntnis von der Gruppenzuteilung hatten. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Studienpharmazeut war gegenüber der Behandlung nicht verblindet, war an der Studie ansonsten allerdings nicht beteiligt.

Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, E

Der Endpunkt MAP-Ansprechrate wird für die ITT- und mITT-ITT-Population berichtet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens einmal mit den Prüfpräparaten behandelt worden sind. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt MAP-Ansprechrate somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der Vergleich des Studienprotokolls, SAPs, Studienberichts und der Studienregistereinträge liefert keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss der Gesamtpopulation ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Während der ersten drei Stunden sollten die konventionellen Vasopressoren möglichst bei gleicher Dosis beibehalten werden, konnten bei Bedarf allerdings jederzeit angepasst werden. Die konventionelle vasoaktive Therapie ist bereits vor Behandlungsbeginn optimiert worden. Daher wird nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen.

Einige, wenige der Baseline-Charakteristika sind zwischen den Behandlungsgruppen nicht homogen verteilt. Der Behandlungseffekt von LJPC-501 ist näherungsweise im Bereich eines dramatischen Effekts und hoch signifikant, sodass dieser durch Störfaktoren allein kaum erklärbar ist.

Bei der relevanten Teilpopulation zeigt sich eine Baseline-Imbalanz in Bezug auf das Vorliegen eines ARDS und es liegt für dieses Merkmal ein Hinweis für eine Interaktion vor (Abschnitt 4.3.1.3.10). Diese Interaktion ist allerdings biologisch nicht plausibel, da die Patienten der Placebogruppe mit ARDS besser auf die Therapie ansprechen als solche ohne ARDS-Befund, bei denen die Ansprechrate deutlich niedriger ist als bei der Gesamtzahl der Studienteilnehmer. Daher wird dieses Ergebnis als Zufallsbefund interpretiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem MAP handelt es sich um einen objektiven Messparameter.

Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Der Behandlungseffekt von LJPC-501 liegt näherungsweise im Bereich eines dramatischen Effekts und ist hoch signifikant, sodass dieser durch Störfaktoren allein kaum erklärbar ist.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt MAP-Ansprechrage als niedrig eingestuft und der Endpunkt ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Änderung des SOFA-Scores**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A-D, G

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, sodass die Endpunkterheber grundsätzlich keine Kenntnis von der Gruppenzuteilung hatten. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Studienpharmazeut war gegenüber der Behandlung nicht verblindet, war an der Studie ansonsten allerdings nicht beteiligt.

Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Bei dem SOFA-Index handelt es sich weitgehend um objektive Parameter, die keiner subjektiven Interpretation bedürfen [47]. Die größte subjektive Komponente beinhaltet die Glasgow-Komaskala [16]. Im Hinblick auf den Summscore wird ebenfalls nicht von einer relevanten Verzerrung ausgegangen, da lediglich die Glasgow-Komaskala als eine von insgesamt sechs Organsystemen begrenzt subjektiven Einschätzungen unterliegt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

B, C, E

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle randomisierten und mit den Prüfpräparaten Behandelten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt. Die in der ATHOS-3-Studie eingesetzten Methoden zur Imputation bei fehlenden sind angemessen (schlechtester Wert bei Verstorbenen und LOCF in allen anderen Fällen).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Der SAP spezifiziert zur statistischen Analyse des SOFA-Gesamtscores einen Wilcoxon-Rangsummentest nach van Elteren und als Sensitivitätsanalyse ein allgemeines lineares Modell jeweils unter Berücksichtigung der Randomisierungsstrata. Hinsichtlich des kardiovaskulären SOFA-Scores ist die Reihenfolge laut SAP umgekehrt, d. h. das allgemeine lineare Modell dient als Primäranalyse. Im Abschlussbericht werden der van Elteren-Test für den kardiovaskulären SOFA und das allgemeine

lineare Modell für den Gesamtscore jeweils adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren als primäre Analysemethoden beschrieben. Der van Elteren-Test wurde wie beschrieben ausgeführt, in das lineare Modell gingen jedoch im Abschlussbericht andere Faktoren ein (Baseline-MAP sowie Screening-APACHE-II- und -SOFA-Score). Damit wurden Anforderungen der Zulassungsbehörden umgesetzt. Die Publikation von Khanna et al. (2017) berichtet für den kardiovaskulären Score den p-Wert aus dem van Elteren-Test und für den Gesamtscore das Ergebnis des linearen Modells [48]. Es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, da mit den Änderungen der Faktoren, nach denen adjustiert wurde, Forderungen der Zulassungsbehörden entsprochen wurde, wodurch diese gerechtfertigt sind. Ansonsten handelt es sich lediglich um eine unterschiedliche Wichtung der Analysen und die Analysen wurden wie im SAP festgelegt ausgeführt. Der Patientenfluss der Gesamtpopulation ist transparent und nachvollziehbar dargestellt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Patienten der Standardtherapiegruppe wiesen im Vergleich zur LJPC-501-Gruppe zu Baseline einen signifikant höheren (schlechteren) MELD-Score auf und der Screening SOFA-Wert die Leber betreffend war bei den Patienten der Vergleichsgruppe ebenfalls numerisch höher (Zusatzanalysen Tabelle 14.1.2.2.2 und 14.2.2.5.1). Dies kann die Ergebnisse zur Leberfunktion gemessen mittels SOFA unter Umständen verzerren.

Inwieweit die übrigen, wenigen Baseline-Imbalancen bei der Teilpopulation die Ergebnisse unter Umständen verzerren oder falls zutreffend, welche Skalen davon betroffen wären, ist nicht ableitbar.

Da die SOFA-Ausgangswerte nicht zu einem festgelegten Zeitpunkt bestimmt wurden, ist der Messzeitraum bei den Patienten gegebenenfalls unterschiedlich lang. In einer Notfallsituation stellt dies ein pragmatisches Vorgehen dar, kann jedoch zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Es wird empfohlen, alle Vasopressoren einschließlich Vasopressin (ausgedrückt als Noradrenalin-Äquivalenzdosis) und gegebenenfalls dessen Analoga sowie Angiotensin II in die Kalkulation des kardiovaskulären SOFA-Index einzubeziehen, um falsch niedrige Werte möglichst zu vermeiden [47]. In der ATHOS-3-Studie wurde der kardiovaskuläre SOFA-Index wie empfohlen anhand der Noradrenalin-Äquivalenzdosis einschließlich Vasopressin berechnet. Dennoch sind die Ergebnisse des kardiovaskulären und etwas weniger des Gesamtscores möglicherweise zugunsten von LJPC-501 verzerrt, da Angiotensin II als zusätzlicher Vasopressor nicht in die Kalkulation der oberen, kardiovaskulären SOFA-Scores eingegangen ist.

Bei der SOFA-Skala handelt es sich um einen, aus mehreren Skalen zusammengesetzten Endpunkt. Grundsätzlich ist bei zusammengesetzten Endpunkten zu beachten, dass die Einzelskalen von unterschiedlicher Patientenrelevanz sein können. Bezogen auf die SOFA-Skala spielt dies allerdings eine untergeordnete Rolle, da das SOFA sechs lebenswichtige Organ- und Körperfunktionen erfasst. Die Folgen bei einem Ausfall dieser verschiedenen Funktionen sind für den Patienten unter Umständen unterschiedlich groß, dennoch ist ein Ausfall jeder einzelnen dieser Körperfunktionen ein schweres oder schwerwiegendes Ereignis.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das SOFA erfasst hauptsächlich objektive Parameter. Davon ausgenommen ist die Glasgow-Komaskala. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt und es wurden geeignete Methoden zur Imputation eingesetzt.

Die Ergebnisse wurden nicht vollständig wie im SAP festgelegt ausgewertet. Die Faktoren, nach denen adjustiert wurde, wurden bei dem linearen Modell auf Anraten der Zulassungsbehörden geändert. Dies erhöht allerdings die Aussagekraft der Nachweise für den Endpunkt Änderung des SOFA-Scores. Ansonsten wurde lediglich die Wichtung der Analysen nachträglich geändert. Daher liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Da die SOFA-Ausgangswerte nicht zu einem festgelegten Zeitpunkt bestimmt wurden, ist der Messzeitraum bei den Patienten gegebenenfalls unterschiedlich lang. In einer Notfallsituation stellt dies ein pragmatisches Vorgehen dar.

Bei dem SOFA-Screening-Wert zeigt sich ein Ungleichgewicht zuungunsten der Standardtherapiegruppe. Dies wird durch das lineare Modell ausgeglichen, in das die Ausgangswerte eingehen. Bei dem kardialen SOFA-Score spielt dies keine Rolle, da alle Patienten gemäß Ausschlusskriterium einen Ausgangswert von vier Punkten aufwiesen. Die Ergebnisse den Endpunkts SOFA die Leber betreffend sind unter Umständen verzerrt, da sich sowohl hinsichtlich des MELD-Scores als auch des SOFA-Ausgangswerts ein Ungleichgewicht zum Nachteil der Standardtherapie zeigt. Inwieweit die übrigen, wenigen Baseline-Imbalancen bei der Teilpopulation die Ergebnisse zum Endpunkt Änderung des SOFA-Score unter Umständen verzerren, ist nicht eindeutig ableitbar. Weitere verzerrende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Änderung des SOFA-Scores als niedrig eingestuft und der Endpunkt ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Endpunkt: Dauer der künstlichen Beatmung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D, G

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, sodass die Endpunkterheber grundsätzlich keine Kenntnis von der Gruppenzuteilung hatten. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Studienpharmazeut war gegenüber der Behandlung nicht verblindet, war an der Studie ansonsten allerdings nicht beteiligt.

Die Infusion von LJPC-501 führte während der ersten drei Stunden zu einem raschen Anstieg des MAP, der bei den Patienten der Placebogruppe weniger deutlich ausfiel. Zu berücksichtigen ist, dass es auch Non-Responder in der LJPC-501 Gruppe gab und nur wenige Patienten je Studienzentrum behandelt worden sind. Eine Teilentblindung aufgrund der hämodynamischen Parameter ist somit nicht zu erwarten. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Da auch Patienten der Placebogruppe auf die Therapie angesprochen haben, ist eine vollständige Entblindung äußerst unwahrscheinlich. Eine Entblindung der kritisch kranken Patienten ist folglich auszuschließen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, E

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle randomisierten und mit den Prüfpräparaten wie geplant behandelten Patienten berücksichtigt. Es handelt sich bei der Analyse um eine Subpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation, die diejenigen Patienten umfasst, die zu Beginn der Behandlung (Stunde 0) künstlich beatmet wurden. Das ITT-Prinzip wird nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Dauer der künstlichen Beatmung war gemäß Studienprotokoll nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde im SAP als ein bei Intensivpatienten routinemäßig erhobener Endpunkt festgelegt. Der Endpunkt wurde wie im SAP beschrieben analysiert. Die Auswertung des Endpunkts wurde post-hoc um eine zusätzliche Analyse der kumulativen Inzidenz ergänzt. Die Gründe hierfür sind nachvollziehbar beschrieben und erhöhen die Aussagekraft der Ergebnisse. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, E

Es handelt sich um eine Subpopulation aus Patienten, die zu Behandlungsbeginn (Stunde 0) beatmet werden mussten. Es ist nicht eindeutig ableitbar, ob das gruppenbildende Ereignis (künstliche Beatmung) bei allen Patienten bereits vor der Randomisierung vorlag.

Die Kriterien waren in der ATHOS-3-Studie nicht standardisiert, wann die künstliche Beatmung abgesetzt wurde, sondern dies lag im Ermessen des behandelnden Arztes. Dies betrifft beide Behandlungsgruppen gleichermaßen und aufgrund des weitgehend doppelblinden Designs ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung.

Der Beobachtungszeitraum über 7 Tage ist vermutlich zu kurz, um alle Ereignisse zu erfassen.

Dem Problem konkurrierender Risiken und eines informativen Dropouts wurde nachträglich durch Einsatz der kumulativen Inzidenzrate Rechnung getragen (verstorbene Patienten können nicht beatmet werden und früh verstorbene Patienten werden kürzer beatmet).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Subpopulation der relevanten Teilpopulation aus Patienten, die zu Behandlungsbeginn (Stunde 0) beatmet werden mussten. Es ist nicht eindeutig ableitbar, ob das gruppenbildende Ereignis (künstliche Beatmung) bei allen Patienten bereits vor der Randomisierung vorlag. Das ITT-Prinzip wird nicht adäquat umgesetzt, jedoch fielen insgesamt nur 15 Patienten der relevanten Teilpopulation aus dieser Analyse, so dass von keiner relevanten Verzerrung ausgegangen wird. Es liegen für den Endpunkt Dauer der künstlichen Beatmung keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dauer der künstlichen Beatmung als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D, G

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, sodass die Endpunkterheber grundsätzlich keine Kenntnis von der Gruppenzuteilung hatten. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Studienpharmazeut war gegenüber der Behandlung nicht verblindet, war an der Studie ansonsten allerdings nicht beteiligt.

Die Infusion von LJPC-501 führte während der ersten drei Stunden zu einem raschen Anstieg des MAP, der bei den Patienten der Placebogruppe weniger deutlich ausfiel. Zu berücksichtigen ist, dass es auch Non-Responder in der LJPC-501 Gruppe gab und nur wenige Patienten je Studienzentrum behandelt worden sind. Eine Teilentblindung aufgrund der hämodynamischen Parameter ist somit nicht zu

erwarten. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Da auch Patienten der Placebogruppe auf die Therapie angesprochen haben, ist eine vollständige Entblindung äußerst unwahrscheinlich. Eine Entblindung der kritisch kranken Patienten ist folglich auszuschließen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, E

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle randomisierten und mit den Prüfpräparaten wie geplant behandelten Patienten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Dauer der Intensivbehandlung war gemäß Studienprotokoll nicht als Endpunkt vorgesehen und wurde im SAP als ein bei Intensivpatienten routinemäßig erhobener Endpunkt festgelegt. Der Endpunkt wurde wie im SAP beschrieben analysiert. Die Auswertung des Endpunkts wurde post-hoc um eine zusätzliche Analyse der kumulativen Inzidenz ergänzt. Die Gründe hierfür sind nachvollziehbar beschrieben und erhöhen die Aussagekraft der Ergebnisse. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, E

Die Kriterien waren in der ATHOS-3-Studie nicht standardisiert, wann ein Patient aus der Intensivstation entlassen wurde, sondern lagen im Ermessen des behandelnden Arztes. Dies betrifft beide Behandlungsgruppen gleichermaßen und aufgrund des weitgehend doppelblinden Designs ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung.

Mit 28 Tagen ist die Dauer Nachbeobachtung angesichts der Schwere der Erkrankung der Patienten relativ kurz.

Dem Problem konkurrierender Risiken und eines informativen Dropouts wurde nachträglich durch Einsatz der kumulativen Inzidenzrate Rechnung getragen (verstorbene Patienten können nicht hospitalisiert werden und früh verstorbene Patienten haben eine kürzere Verweildauer).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es liegen für den Endpunkt Dauer der Intensivbehandlung keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dauer der Intensivbehandlung wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dauer des Krankenhausaufenthalts**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-D, G

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, sodass die Endpunkterheber grundsätzlich keine Kenntnis von der Gruppenzuteilung hatten. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Studienpharmazeut war gegenüber der Behandlung nicht verblindet, war an der Studie ansonsten allerdings nicht beteiligt.

Die Infusion von LJPC-501 führte während der ersten drei Stunden zu einem raschen Anstieg des MAP, der bei den Patienten der Placebogruppe weniger deutlich ausfiel. Zu berücksichtigen ist, dass es auch Non-Responder in der LJPC-501 Gruppe gab und nur wenige Patienten je Studienzentrum behandelt worden sind. Eine Teilentblindung aufgrund der hämodynamischen Parameter ist somit nicht zu erwarten. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Da auch Patienten der Placebogruppe auf die Therapie angesprochen haben, ist eine vollständige Entblindung äußerst unwahrscheinlich. Eine Entblindung der kritisch kranken Patienten ist folglich auszuschließen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, E

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle randomisierten und mit den Prüfpräparaten wie geplant behandelten Patienten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip wird adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthalts wurde post-hoc ausgewertet, um die übrigen krankenhausspezifischen Analysen zu ergänzen. Es handelt sich um einen bei Intensivpatienten üblichen Endpunkt, der z. B. seitens der EMA bei Sepsispatienten als sekundärer Endpunkt empfohlen wird [15]. Dies ist nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu bewerten. Der Endpunkt wurde analog zu den übrigen krankenhausspezifischen Endpunkten wie z. B. Dauer der Intensivbehandlung ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, C, E

Die Kriterien waren in der ATHOS-3-Studie nicht standardisiert, wann ein Patient aus dem Krankenhaus entlassen wurde, sondern lagen im Ermessen des behandelnden Arztes. Dies betrifft beide Behandlungsgruppen gleichermaßen und aufgrund des weitgehend doppelblinden Designs ergibt sich daraus keine relevante Verzerrung.

Dem Problem konkurrierender Risiken und eines informativen Dropouts wurde nachträglich durch Einsatz der kumulativen Inzidenzrate Rechnung getragen (verstorbene Patienten können nicht hospitalisiert werden und früh verstorbene Patienten haben eine kürzere Verweildauer).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde zwar post-hoc erhoben, dies ist jedoch nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu bewerten. Es handelt sich um einen routinemäßig bei Intensivpatienten erhobenen Endpunkt.

Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dauer des Krankenhausaufenthalts als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dauer der Nierenersatztherapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

D, E, G, H

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign.

Die Infusion von LJPC-501 führte während der ersten drei Stunden zu einem raschen Anstieg des MAP, der bei den Patienten der Placebogruppe weniger deutlich ausfiel. Zu berücksichtigen ist, dass es auch Non-Responder in der LJPC-501 Gruppe gab und nur wenige Patienten je Studienzentrum behandelt worden sind. Eine Teilentblindung aufgrund der hämodynamischen Parameter ist somit nicht zu erwarten. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Da auch Patienten der Placebogruppe auf die Therapie angesprochen haben, ist eine vollständige Entblindung äußerst unwahrscheinlich. Eine Entblindung der kritisch kranken Patienten ist folglich auszuschließen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

D, E, G, H

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle randomisierten und mit den Prüfpräparaten wie geplant behandelten Patienten berücksichtigt. Es handelt sich bei der Analyse um eine Subpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation, die diejenigen Patienten umfasst, die sich zu Baseline akut dialysepflichtig waren. Das ITT-Prinzip wird nicht adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

D, E, G, H

Der Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie wurde post-hoc erhoben. Die Untersuchung der Subgruppe bestehend aus denjenigen Patienten, die ein akutes, dialysepflichtiges Nierenversagen erlitten haben, erfolgte auf Anraten der FDA und ist dadurch grundsätzlich gerechtfertigt. Es wurden umfangreiche, weitere Analysen bei diesem Subkollektiv durchgeführt [12], die unter Umständen nicht

vollständig durch die FDA-Vorgaben abgedeckt sind. Gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 angegebenen Dossier-Vorgaben können weitere mögliche Effektmodifikatoren begründet einbezogen werden, sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für eine Effektmodifikatoren ergeben. Da sich bei dem Subkollektiv aus Patienten mit akutem, dialysepflichtigem Nierenversagen Hinweise für eine deutliche Effektmodifikation ergeben haben, war es gerechtfertigt diesen Effekt bei dieser Hochrisikogruppe mit besonders schlechter Prognose näher zu untersuchen. In Anbetracht der nach wie vor untragbar hohen Sterblichkeit war es notwendig, zu untersuchen, ob LJPC-501 die Prognose dieser Patienten verbessern kann. Es liegen somit keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

D, E, G, H

Es liegen keine Daten vor, ob sich die Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppe der Patienten mit akutem Nierenversagen hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden. Dies kann die Ergebnisse für den vorliegenden Endpunkt verzerren.

Nach Beginn der Behandlung haben weitere Patienten ein akutes Nierenversagen entwickelt und diese werden bei der Analyse nicht berücksichtigt. Die EMA schlägt das dialysefreie Überleben als einen alternativen Morbiditätspunkt bei der Gesamtpopulation vor [15], wodurch auch Nierenersatztherapien nach der Randomisierung erfasst werden. Der Endpunkt ist in der vorliegenden Operationalisierung daher unter Umständen verzerrt.

Der Beobachtungszeitraum über 7 Tage ist zu kurz, um alle Ereignisse bei den schwerkranken Patienten zu erfassen. Der Behandlungseffekt wird dadurch vermutlich nicht adäquat abgebildet.

Dem Problem konkurrierender Risiken und eines informativen Dropouts wurde nachträglich durch Einsatz der kumulativen Inzidenzrate Rechnung getragen (verstorbene Patienten können nicht dialysiert werden und bei früh verstorbenen Patienten ist der Dialysezeitraum kürzer).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Subpopulation der relevanten Teilpopulation aus Patienten, die zu Behandlungsbeginn (Stunde 0) akut dialysepflichtig waren. Das ITT-Prinzip wird nicht adäquat umgesetzt.

Es liegen für den Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Die Nachbeobachtung von 7 Tagen ist zu kurz, um alle Ereignisse zu erfassen. Der Behandlungseffekt wird dadurch vermutlich nicht adäquat abgebildet.

Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dauer der Nierenersatztherapie als hoch eingestuft.

Endpunkt: Änderung der Noradrenalin-Äquivalenzdosis getrennt nach Studienphase (ergänzend dargestellt)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, E

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppendesign. Die Infusion von LJPC-501 führte während der ersten drei Stunden zu einem raschen Anstieg des MAP, der bei den Patienten der Placebogruppe weniger deutlich

ausfiel. Zu berücksichtigen ist, dass es auch Non-Responder in der LJPC-501 Gruppe gab und nur wenige Patienten je Studienzentrum behandelt worden sind. Eine Teilentblindung aufgrund der hämodynamischen Parameter ist somit nicht zu erwarten. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Da auch Patienten der Placebogruppe auf die Therapie angesprochen haben, ist eine vollständige Entblindung äußerst unwahrscheinlich. Eine Entblindung der kritisch kranken Patienten ist folglich auszuschließen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, E

Es werden die Ergebnisse der mITT-Analyse präsentiert. Bei der mITT-Auswertung werden alle mit den Prüfpräparaten Behandelten berücksichtigt. Das ITT-Prinzip ist somit adäquat umgesetzt

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, E

Gemäß Studienprotokoll war es vorgesehen, zu untersuchen, wie sich der Katecholamindosis im Studienverlauf ändert, beschränkt auf den Zeitraum 3-48 Stunden. Die zusätzliche Untersuchung des Endpunkts während der ersten drei Stunden war bereits im SAP festgelegt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es ist allgemein üblich, dass alle Vasopressoren bei der Berechnung der Noradrenalin-Äquivalenz berücksichtigt werden [119]. Daher ist es sachgerecht, dass anstelle der Katecholamindosis die Noradrenalin-Äquivalenzdosis ausgewertet wurde.

Die Vorgabe gemäß Studienprotokoll, die Dosis der konventionellen Vasopressoren während der ersten drei Stunden möglichst aber nicht notwendigerweise beizubehalten, kann zum eher zurückhaltenden Umgang mit den konventionellen Vasopressoren während dieser Studienphase geführt haben. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass bei allen Patienten die Dosis der konventionellen Vasopressoren auch während dieser Phase erhöht wurde, bei denen dies medizinisch notwendig war. Eine andere Vorgehensweise wäre aus medizinischer Sicht bei den schwerkranken Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet nicht zu rechtfertigen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Eine Verzerrung durch die Baseline-Imbalancen bei der relevanten Teilpopulation erscheint für den Endpunkt Noradrenalin-Äquivalenzdosis insgesamt unwahrscheinlich.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Noradrenalin-Äquivalenzdosis als niedrig eingestuft und es ergibt sich eine hohe Ergebnissicherheit.

Endpunkt: Verträglichkeit und Sicherheit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie, sodass die Endpunkterheber grundsätzlich keine Kenntnis von der Gruppenzuteilung hatten. Der für die Bereitstellung der Prüfpräparate verantwortliche Studienpharmazeut war gegenüber der Behandlung nicht verblindet, war an der Studie ansonsten allerdings nicht beteiligt.

Die Infusion von LJPC-501 führte während der ersten drei Stunden zu einem raschen Anstieg des MAP, der bei den Patienten der Placebogruppe weniger deutlich ausfiel. Zu berücksichtigen ist, dass es auch Non-Responder in der LJPC-501 Gruppe gab und nur wenige Patienten je Studienzentrum behandelt worden sind. Eine Teilentblindung aufgrund der hämodynamischen Parameter ist somit nicht zu erwarten. Eine verblindete Erhebung der hämodynamischen Parameter war nicht möglich, da diese in einer akuten Notfallsituation erforderlich sind, um unverzüglich Therapieentscheidungen treffen zu können. Da auch Patienten der Placebogruppe auf die Therapie angesprochen haben, ist eine vollständige Entblindung äußerst unwahrscheinlich. Eine Entblindung der kritisch kranken Patienten ist folglich auszuschließen..

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Die Analyse erfolgt für die gesamte Sicherheitspopulation, die alle mit den Prüfpräparaten Behandelten einschließt (as-treated). Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-G, H

Es wurden einige nachträgliche Sicherheitsanalysen durchgeführt z. B. zur kardialen Sicherheit auf Anraten der amerikanischen Zulassungsbehörde sowie im Rahmen der Zulassung in Europa [18, 121]. Diese sind damit gerechtfertigt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienprotokoll und SAP sind die Berichtszeiträume für UEs etwas ungenau definiert. Nach den Angaben im Text endet der Berichtszeitraum mit der letzten Studienvsiste (entsprechend Tag 7-10; Abschnitt 14.3 Studienprotokoll und Abschnitt 8.7.1 SAP). Demgegenüber gibt der tabellarische Zeitplan vor, dass die Patienten oder andere Ansprechpersonen an Tag 28 befragt werden sollen, ob zwischenzeitlich UEs aufgetreten sind (Appendix A SAP und Studienprotokoll). Die Prüfarzte haben sich anscheinend an Letzteres gehalten (CSR Abschnitt 9.8.2). Im Juni und September 2016 (nach Studienbeginn) wurden die Studienzentren schriftlich darüber aufgeklärt, dass alle UEs bis zum Studienende (Tag 7-10) zu berichten sind und alle UEs von besonderem Interesse sowie schwerwiegende UEs Todesfälle eingeschlossen auch für den Zeitraum Studienende bis zum Tag 28. Es ist nicht ableitbar, ob die Prüfarzte nach der schriftlichen Erklärung mehrheitlich weiterhin alle UEs auch nach dem Studienende (Tag 7-10) berichtet haben oder lediglich die vorgegebenen UEs. Bei einer telefonischen Befragung (Tag 28) besteht die Möglichkeit, dass die Patienten sich nicht mehr richtig erinnern können, eventuell zwischenzeitlich aufgetretene Symptome nicht als UEs bewerten oder andere Ansprechpartner gar keine Kenntnis davon haben. Dies kann unter Umständen dazu geführt haben, dass nicht alle UEs nach Studienende erfasst wurden, was die Ergebnisse nach Studienende verzerren würde. Dies betrifft nicht die bis zum Studienende aufgetretenen UEs, sodass die akut und intermediär toxischen Effekte von LJPC-501 und der Vergleichstherapie vollständig erfasst wurden. Die Sicherheitsergebnisse werden nicht dadurch verzerrt, dass sich die Behandlungsdauer oder der Nachbeobachtungszeitraum zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet, was im Intensivbereich bei akut Erkrankten ohnehin nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Hinsichtlich des Endpunkts UEs, die zum Therapieabbruch führen, konkurrieren Therapieabbrüche infolge eines UEs mit Therapieabbrüchen aus anderen Gründen wie z. B. Krankheitsprogression. Dies betrifft grundsätzlich auch andere UE-Kategorien. Aus diesem Grund wurden relevante Sicherheitseindpunkte nachträglich unter Ausschluss toxisch-septischer Ereignisse ausgewertet (standardisierte MedDRA-Abfrage). Bei Intensivpatienten in einer lebensbedrohlichen Situation wird der Unterschied zwischen UEs bedingt durch die Intervention und krankheitsspezifischen UEs als klinisch weniger relevant erachtet, da es darum geht, Organschäden zu vermeiden und unter Umständen das Leben des Patienten zu retten, sei es durch eine bessere Wirksamkeit und/oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Bei Schwerstkranken mit multiplem Organversagen, die eine Vielzahl an Therapien erhalten, ist eine derartige Unterscheidung oftmals auch gar nicht ohne weiteres möglich.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der ATHOS-3-Studie handelt es sich um eine Doppelblindstudie.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Es ist möglich, dass die nach Studienende (Tag 7-10) aufgetretenen UEs infolge von Unklarheiten im Studienprotokoll und SAP nicht vollständig erfasst wurden. Bei einer telefonischen Befragung (Tag 28) besteht zusätzlich die Möglichkeit, dass ein Recall-Bias aufgetreten ist. Dies betrifft nicht die während der Studie aufgetretenen UEs.

Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B.

Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Ableich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Ableich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise

ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT

Der Anhang 4-G ist als separates pdf-Dokument beigefügt.