

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Angiotensin-II-Acetat (D-711)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 22. November 2021  
von 11:00 Uhr bis 11:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Angemeldete Teilnehmende der Firma **PAION Deutschland GmbH:**

Herr Drews

Herr Prof. Dr. Zarbock

Herr Nardi-Hiebl

Herr Schnorpfeil

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin (UKGM):**

Herr Prof. Dr. Leopold Eberhart

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Angiotensin-II-Acetat zur Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem Schock begrüßen. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses des G-BA. Herr Professor Hecken, der normalerweise diese Anhörung leitet, ist heute verhindert, sodass Sie mit mir vorlieb nehmen müssen. Zu der heutigen Nutzenbewertung des IQWiG vom 13. Oktober 2021 wurden Stellungnahmen abgegeben vom pharmazeutischen Unternehmer PAION Deutschland, von Herrn Professor Zarbock vom Universitätsklinikum Münster, von Herrn Professor Eberhart vom Uniklinikum Marburg sowie vom vfa.

Sie wissen, dass wir ein Wortprotokoll führen, sodass wir formell die Teilnehmerliste feststellen müssen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sollten Herr Drews, Herr Professor Zarbock, Herr Nardi-Hiebl und Herr Schnorpfeil zugeschaltet sein, für die Kliniker ist Herr Professor Eberhart vom Uniklinikum Marburg da und vom vfa wiederum Herr Bussilliat. Seien Sie herzlich willkommen.

Wir fangen immer mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers an. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Sie haben das Wort, Herr Drews.

**Herr Drews (PAION):** Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Liebe Ausschussmitglieder! Vielen Dank, dass wir heute bei Ihnen vorstellig werden dürfen. Mein Name ist Axel Drews, ich bin Vice President Commercial bei der PAION AG und verantwortlich für den Markteintritt von Giapreza in Deutschland. Ich möchte zunächst kurz das Team vorstellen. Da ist zum einen Herr Professor Zarbock, seines Zeichens Klinikdirektor der Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Münster. Herr Professor Zarbock besitzt bereits Erfahrungen in der Anwendung von Angiotensin-II und kann über dessen Einsatz im klinischen Alltag berichten. Zudem begleiten mich Herr Dr. Stefan Nardi-Hiebl und Herr Willi Schnorpfeil, die beide an der Erstellung des Nutzendossiers beteiligt waren.

Lassen Sie mich einige einleitende Worte zu Angiotensin-II-Acetat Giapreza sagen. Mit dem Einsatz von Angiotensin-II steht erstmals seit über 30 Jahren ein neuer Vasopressor zur blutdrucksteigernden Therapie bei Patienten mit refraktärer Hypotonie aufgrund eines septischen oder anderen distributiven Schocks zur Verfügung. Diese Patienten befinden sich in einer lebensbedrohlichen Notfallsituation, bei denen bereits die herkömmlichen Therapien wie Volumensubstitution, die Gabe von Katecholamin und anderen verfügbaren Vasopressoren versagt haben. Giapreza weist bei diesen akut gefährdeten Patienten erhebliche Vorteile auf, die sich insbesondere in einem höheren mittleren arteriellen Blutdruck und bei der Mortalität zeigen. Hier darf ich zum Punkt der zweckmäßigen Vergleichstherapie kommen. Wie sie vielleicht schon gehört haben, wurden aufgrund eines Übersetzungsfehlers von der englischsprachigen in die deutschsprachige Fachinformation im Dossier die dargestellten Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Lassen Sie sich diesen Sachverhalt ein wenig näher erläutern. Die im Dossier vorgelegten Daten beziehen sich auf eine Patientensubpopulation der ATHOS-III-Studie, die dem Anwendungsgebiet von Giapreza entspricht und sich aus der englischsprachigen Fachinformation ergibt. Diese ist maßgeblich für die Zulassung. Hier heißt es: „GIAPREZA is indicated for the treatment of refractory hypotension in adults with septic or other distributive shock who remain hypotensive despite adequate volume restitution and application of catecholamines and other available vasopressor therapies.“

Demnach ist Giapreza für Patienten indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens unter Anwendung von Katecholamin und anderen verfügbaren

gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben. Die zugelassene Indikation weist somit eine Und-Verknüpfung auf, sodass mit der Zulassung eine Patientenpopulation angesprochen wird, die sowohl Katecholamine als auch mindestens einen weiteren Vasopressor erhalten hat. Diese Formulierung zeigt sich auch in allen Übersetzungen der anderen europäischen Sprachen. In der deutschsprachigen Übersetzung wurde hingegen die Unverknüpfung durch ein „oder“ ersetzt, sodass gegenüber der originalen Fassung ein anderes, breiteres Anwendungsgebiet von Giapreza vorzuliegen scheint. Demnach wären auch Patienten, die nur mit einem Vasopressor behandelt worden sind, für die Therapie zugelassen.

Auch im Beratungsgespräch wurde die engere Indikation zugrunde gelegt und daraus eine zweckmäßige Vergleichstherapie abgeleitet, die der zugelassenen Indikation entspricht. Der Übersetzungsfehler hat leider dazu geführt, dass aus unserer Sicht in der Nutzenbewertung vom IQWiG eine breitere Population, nämlich die Gesamtpopulation der Studie, bewertet worden ist, anstatt die zulassungskonforme Teilpopulation mit mindestens zwei vorherigen Vasopressortherapien heranzuziehen. Wir haben den Übersetzungsfehler am 20. Oktober 2021 der EMA gemeldet und damit unmittelbare Maßnahmen zur Korrektur eingeleitet. Uns ist aktuell noch nicht bekannt, bis wann der Fehler korrigiert ist. Die Feststellung, dass es sich um einen Übersetzungsfehler handelt, ist allerdings uns gegenüber seitens des BfArM zwischenzeitlich bestätigt worden.

Die Betrachtung der für Giapreza zugelassenen Teilpopulation führt, wie im Dossier und in unserer schriftlichen Stellungnahme umfassend dargestellt, zu anderen Ergebnissen als in der vorliegenden Nutzenbewertung, die sich auf die Gesamtpopulation bezieht. So zeigt sich insbesondere ein signifikanter Mortalitätsvorteil zugunsten von Giapreza. Darüber hinaus ergeben sich bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten signifikante Vorteile zugunsten von Giapreza hinsichtlich des Zielblutdrucks, der Reduzierung von Noradrenalin-Äquivalenzdosen und der Vorteil bei Patienten mit akutem Nierenversagen. Auch bei Nebenwirkungen zeigen sich signifikante Vorteile von Giapreza gegenüber einer optimierten Standardtherapie, sodass sich insgesamt ein deutlicher Zusatznutzen für Giapreza ergibt.

Bis zum Vorliegen der Nutzenbewertung ist leider keinem der Beteiligten, weder bei der EMA noch bei La Jolla, dem ursprünglichen Zulassungsinhaber, noch bei PAION dieser Fehler aufgefallen, weil überwiegend mit den englischen Originalunterlagen gearbeitet und sich auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA bezogen wurde. Da die Nutzenbewertung entscheidend von dem zugelassenen Anwendungsgebiet und der damit verbundenen Teilpopulation abhängt, wäre es unserer Ansicht nach angebracht, dass eine Entscheidung über den Zusatznutzen in diesem Verfahren nur unter Berücksichtigung dieser neuen Sachlage erfolgt. Wir hoffen, dass wir diesen Aspekt in der heutigen Anhörung diskutieren können. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Drews, für diese Ausführungen. Ich kann daran direkt anknüpfen. Auch wir haben eine Anfrage an das BfArM gerichtet, und das BfArM hat uns die gleiche Auskunft gegeben, sodass wir in der Tat von dem merkwürdigen Phänomen ausgehen müssen, dass wir es hier mit einem Übersetzungsfehler zu tun haben, sodass Ihre Analyse – jedenfalls vom BfArM – völlig bestätigt worden ist. Ich würde deshalb Herrn Professor Eberhart als Kliniker nur rein formal fragen, ob Sie das auch so sehen; denn dann hätten wir gleich einen Konsens in dieser Frage erzielt. Wenn Sie das vielleicht nur ganz kurz, Herr Eberhart, bestätigen könnten?

**Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM):** Vielen Dank. – Das kann ich bestätigen, und das war auch wesentlicher Tenor meiner Eingabe, die ich an Sie gemacht habe.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Ich habe aber drei weitere Fragen an Sie, Herr Professor Eberhart. Da Sie als einziger Kliniker hier sind, muss ich Sie mit diesen drei Fragen ein wenig quälen: In welcher Therapiesituation, nach welcher Vorbehandlung wird Angiotensin-II eingesetzt? Wie wird der Stellenwert von Angiotensin-II eingeschätzt, und welche Patienten profitieren von der Gabe? – Das ist die Frage eins. Vielleicht können Sie die direkt beantworten? Ich nenne Ihnen die anderen Fragen auch gleich: Ist die Erfassung des Endpunktes

„Absetzen der Nierenersatztherapie bei Patienten mit akutem Nierenversagen“ nach einem Zeitraum von 7 Tagen ausreichend und aussagekräftig, um den Zusatznutzen von Angiotensin zu bewerten?

Meine dritte Frage an Sie wäre: Wie wird die Patientenrelevanz des Endpunktes „MAP-Ansprechrates nach dreistündiger Infusion der Prüfpräparate“ eingeschätzt?

Das sind die drei Fragen, die ich an Sie habe. Ich würde Ihnen auch gleich das Wort erteilen, Herr Professor Eberhart. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM):** Vielen Dank. – Ich beginne mit der ersten Frage. Das ist sozusagen der Therapiealgorithmus, wie wir einsetzen. Am Ende ist es eskalierend. Wir starten üblicherweise mit Katecholaminen und mit Volumentherapie. Das sind die Basismaßnahmen, wenn wir Patienten haben, die mit einem septischen Schock zu uns auf die Intensivstation kommen oder idealerweise schon in der Notaufnahme. Was wir tatsächlich gelernt haben, ist, dass jede Minute, die der Patient in einer hypotensiven Phase verbringt, letztendlich die Inzidenz an myocardialen Ereignissen, das heißt Infarkt, Anstieg von Herzenzymen beispielsweise und auch das Risiko für Nierenschädigungen erhöht. Wirklich jede Minute unterhalb eines kritischen Schwellenwerts schadet dem Patienten.

Deshalb versucht man, initial mit Katecholaminen und Volumen eine Therapiestabilisierung herbeizuführen und steuert das Ganze an dem mittleren arteriellen Druck. Das ist zwar ein Surrogatparameter, von dem wir aber exzellente klinische Daten haben, dass das mit den Komplikationen assoziiert ist, insofern gleich auf die Frage 3 springend: Kann man das sozusagen zusammen beantworten? Wenn wir sehen, dass der Blutdruckanstieg nicht adäquat ist – – Das wird sozusagen online gemessen, wir haben eine arterielle Druckmessung bei unseren kritisch kranken Patienten. Das heißt, wir sehen jede Sekunde, wie sich der Blutdruck verändert, sodass wir relativ schnell eskalieren und weitere Vasopressoren hinzufügen: Fluor-, Basaltherapie mit Katecholaminen und Volumensubstitution kommen dann mit zwei anderen Optionen hinzu. Das eine ist Vasopressin und jetzt neu das Angiotensin II. Das ist für uns eine zusätzliche Hilfe oder eine Option, Blutdruck zu stabilisieren.

Das waren jetzt die Fragen 1 und 3, und ich versuche, die Frage kurz zu beantworten, ob Ersatztherapien frühzeitig beendet werden sollen. Idealerweise wollen wir sie erst gar nicht initiieren, aber natürlich ist jede Stunde, jeder Tag, den ein Patient an der Dialyse verbringt, schlecht für den Patienten; denn es ist ein extrakorporaler Kreislauf. Das heißt, wir leiten das Blut über großlumige Katheter aus dem Körper. Wir müssen den Patienten antikoagulieren, das Blut wird gereinigt, wieder in den Körper infundiert, und allein diese Gesamtprozedur stellt ein Risiko für den Patienten dar. Ich nenne ein Beispiel: Wenn das Blut außerhalb des Körpers anfängt, zu gerinnen, der Dialysefilter geht dicht, dann hat der Patient über einen Liter Blut, der sich extrakorporal befindet, schon verloren. Das muss also substituiert werden. – Das nur als einfachste Komplikation eines solchen Nierenersatzverfahrens, um das einmal zu beleuchten. Das heißt, je kürzer die Gesamtdauer an der Dialyse, desto besser ist es für den Patienten. Dass man irgendwann dichotomisiert und sagt: 7 Tage, das ist natürlich artifiziell. Ich würde sagen: Jeder Tag kürzer ist ein guter und gewonnener Tag für den Patienten. – Das zur Frage 2.

**Herr Drews (PAION):** Herr Zahn, dürfen wir auch etwas sagen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Sie dürfen immer etwas sagen, Herr Drews, und ich erteile Ihnen auch sofort das Wort.

**Herr Drews (PAION):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich wollte nur kurz anmerken, dass wir in unserem Team den Herrn Professor Zarbock haben, der letztendlich nur deshalb in den PAION-Team gelandet ist. Er hat eine eigene Stellungnahme abgegeben, die, glaube ich, etwas verspätet eingegangen ist, und wir haben ihn deshalb sicherheitshalber in das PAION-Team aufgenommen, um sicherzustellen, dass er an diesem Meeting teilnehmen kann. Er ist aber

eigentlich ein unabhängiger Teilnehmer. Vielleicht ist es interessant, zu den Fragen, die Sie gestellt haben, auch Herrn Professor Zarbock zu hören.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Professor Zarbock, ich würde Ihnen gleich das Wort erteilen, aber ich habe den Eindruck, wir hätten Sie auch nicht abgelehnt. Sie haben jetzt das Wort.

**Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION):** Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. – Ich würde gerne zu Punkt 1 und Punkt 2 zwei Zusätze machen. Es handelt sich hierbei um einen distributiven Schock. Das bedeutet, dass es zu einer Weitstellung der peripheren Gefäße kommt und wir dadurch mit Hilfe von Volumen und Katecholamin versuchen, gegenzusteuern, um den Blutdruck wieder anzuheben. Das machen wir natürlich. Wir steigern die Katecholamine bis zu einer gewissen Grenze, dann kommt es auch zu Nebenwirkungen von solchen Medikamenten, wie jedes andere Medikament Nebenwirkungen hat. Es kommt zu Tachyarrhythmien, zu anderen negativen Nebenwirkungen, die dann beim Patienten negative Folgen hervorrufen. Hier ist es dann ein Stufenschema, wie es die Sepsis-Guidelines beschreiben und empfehlen. Vorgesehen: Volumengabe, Katecholamine, aber irgendwann ist man mit dem ersten Katecholamin an der oberen Grenze angekommen. Dann muss man auf die zweite Substanzklasse übergehen, und dann gegebenenfalls auf die dritte Substanzklasse.

Sie hatten initial gefragt, ob dieses Medikament bei allen Patienten wirkt. Ich glaube, hier muss man ehrlich sein und sagen: Nein, das tut es nicht. Das Angiotensin ist ein endogenes Hormon, das über ACE produziert wird. Wir konnten in unabhängigen wissenschaftlichen Studien zeigen, dass die Aktivität im Rahmen solch einer systemischen Inflammationsreaktion blockiert wird, gehemmt wird, sodass Angiotensin II gar nicht mehr produziert wird bzw. die Produktion von Angiotensin zu gering ist, um zu wirken. Hier kann man sagen: Wenn man in dieser Situation Angiotensin II gibt, ist es eine Art Hormonsubstitution, die nur bei den Patienten greift, die solch eine ACE-Inhibierung aufweisen. Das ist nicht bei jedem Patienten der Fall, sondern nur bei einigen. Das könnte man gegebenenfalls über verschiedene Biomarker, weil es dort Kreisläufe gibt, detektieren, wenn man das möchte.

Der zweite Punkt war die Signifikanz des Nierenersatzverfahrens. In diesem Bereich haben wir viele unabhängige Studien gemacht, und man muss ganz ehrlich sagen, das, was mein Vorredner gesagt hat, ist alles richtig. Aber was auch ganz entscheidend ist: Die Patienten, bei denen man frühzeitig ein Nierenersatzverfahren absetzen kann, haben eine bessere Langzeitprognose hinsichtlich der renalen Erholung. Das ist ganz wichtig, wenn man sich vorstellt, dass die akute Nierenschädigung – deshalb bekommen diese Patienten ein Nierenersatzverfahren – häufig in eine chronische Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit übergehen kann, sodass man hier sagen kann: Wenn man die Zeit der akuten Nierenersatzverfahren verkürzen kann, kann man die chronische Niereninsuffizienz auch langfristig reduzieren. Das hat einen erheblichen Impact auf das Gesundheitssystem und die Langzeitprognose der Patienten. – Das waren die Punkte, die ich noch hinzufügen wollte.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Zarbock, für diese Ausführungen. – Es hat sich jetzt Frau Kunz vom GKV-SV zu Wort gemeldet. Bitte schön, Frau Kunz.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich möchte noch mal auf die Frage der Zulassung zurückgehen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gesagt, sie stellen auf die englischsprachigen Unterlagen ab. In dem Zusammenhang wollte ich nachfragen, wie Sie mit der Aussage im Assessment-Report der EMA umgehen, auf Seite 82 von 139 steht: „Therefore, the indication can be interpreted as a second line therapy, in addition to catecholamines, or third line therapy in addition to catecholamines and other available vasopressor therapies, which is consistent with the data generated by the company.“ Aus unserer Sicht hört sich das an wie Zweitlinie. Wie würden Sie das jetzt einordnen?

**Herr Drews (PAION):** Wir orientieren uns vor allen Dingen am Wortlaut der Indikation gemäß der Fachinformation. Hier handelt es sich eindeutig um eine Und-Verknüpfung und demnach,

nach unserer Interpretation, um eine Drittlinientherapie. Es ist gegebenenfalls zu berücksichtigen, dass die üblicherweise verwendete Zweitlinientherapie, das Vasopressin, nicht in allen EMA-Ländern verfügbar ist, wohl aber andere Vasopressoren. Wir haben uns da vor allen Dingen an dem Wortlaut der Indikation orientiert.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Drews. – Frau Nink vom IQWiG hat sich gemeldet.

**Frau Nink:** Meine Frage geht an Herrn Eberhart und zielt auf das ab, was Frau Kunz gerade angesprochen hat, was mir jetzt erspart, den englischen Text vorzulesen. Wir haben die Bewertung auf Basis der deutschen Fachinformation erstellt, wie im Übrigen auch der pU selbst, der in seinem Modul 4 diese Formulierung der Oder-Verknüpfung verwendet hat. Diese Oder-Verknüpfung war für uns dann total konsistent genau zu dieser Passage aus dem EPAR, die gerade zitiert wurde. Für mich wäre jetzt die Frage an die Kliniker, weil mir das aus Ihrem Beitrag eben, Herr Eberhart, nicht ganz klar geworden ist, wie Sie das Angiotensin-II-Acetat einsetzen. Sie haben gesagt, dass Sie primär Katecholamine einsetzen; das ist auch das, was alle Leitlinien beschreiben. Danach gibt es aus meiner Sicht, auch aus den Leitlinien her, nicht mehr so einen klaren Weg, wie weitergegangen wird. Sie haben gesagt, dann wird sowohl Vasopressin als auch das Angiotensin-II-Acetat eingesetzt. Sehen Sie die beiden Alternativen als gleichwertig nebeneinander, oder setzen Sie das Angiotensin-II-Acetat erst dann ein, wenn Sie vorher Vasopressin eingesetzt haben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Nink. – Herr Professor Eberhart, Sie sind direkt angesprochen worden.

**Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM):** Das Angiotensin-II-Acetat ist, denke ich, dann nur angezeigt, wenn man das Gefühl hat, dass man mit einer dualen Therapie – das kann die Kombination von zwei Katecholaminen, aber auch die Hinzunahme von Vasopressin sein – keinen ausreichenden Effekt hat. Dann kommt hinzu – ich glaube, dazu kann Herr Zarbock sicher mehr sagen –, wenn wir vermuten, dass aufgrund von Inflammation oder zum Beispiel durch die Vorbehandlung mit ACE-Inhibitoren ein endogener Mangel an Angiotensin besteht, dann wird man bevorzugt auf das Angiotensin II übergehen, aber es ist am Ende immer eine Rescue-Situation. Niemand würde auf die Idee kommen, ist das primäre Therapie oder sofort im Zusammenhang mit noch relativ niedrig dosierten Katecholaminen Angiotensin II einzusetzen. Es ist immer eine relativ verzweifelte klinische Situation, in der man das Gefühl hat, der Patient lässt sich mit den herkömmlichen Optionen nicht stabilisieren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Nink, ist damit Ihre Frage beantwortet worden?

**Frau Nink:** Ja, vielen Dank. – Ich würde gerne noch eine Nachfrage anschließen, wenn ich das darf, Herr Zahn.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Sie dürfen das, Frau Nink.

**Frau Nink:** Das würde für mich die Einsortierung der Studienergebnisse aus der ATHOS-3-Studie für den deutschen Kontext bedeuten. Es gibt eine Publikation Apill et al. 2019, in der auch regionale Unterschiede in der Versorgung mit Vasopressoren zu Studienbeginn untersucht wurden. Da hat man regional deutliche Unterschiede gesehen. Es waren nur sehr wenige europäische Patientinnen und Patienten überhaupt in der Studie. Das waren ungefähr 10 Prozent der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, und von denen hat nur ein sehr kleiner Anteil beispielsweise Vasopressin bekommen, das waren nur 18 Prozent, während man das beispielsweise in den USA und Kanada sehr viel mehr gibt. Da waren 80 Prozent der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits mit Vasopressin behandelt. Wie schätzen Sie die Situation ein? Wie ist der deutsche Versorgungsalltag, also wie bei den europäischen Patientinnen und Patienten? Oder ist das eher anders, und wie oft hat man die Situation, dass man bereits Katecholamine und andere Vasopressoren eingesetzt hat?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Nink. – Herr Eberhart.

**Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM):** Die Frage würde ich gerne an Herrn Zarbock geben, der deutlich mehr Erfahrungen mit der Substanz hat als ich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Zarbock.

**Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION):** Vielen Dank, Herr Eberhart. – Um auf Ihre Frage zurückzukommen, Frau Nink: Die Verwendung von Katecholaminen ist regional sehr unterschiedlich. Es gibt verschiedene Universitätskliniken, wenn ich davon zunächst einmal spreche, da habe ich den besten Überblick, die SOPs haben, die ganz klar ab einer gewissen Katecholamingrenze einen Cut-off-Wert haben, die dann den zweiten Vasopressor einsetzen, um diese Nebenwirkungen, über die ich vorhin geredet habe, zu verhindern. Es gibt aber auch Zentren, die mit dem Noradrenalin hochgehen und die Nebenwirkungen in Kauf nehmen. Da gibt es keine klare Empfehlung; das wurde gerade gesagt: Hier sind die Leitlinien zu einem gewissen Teil sehr schwammig und lassen sich unterschiedlich interpretieren.

Bei der ATHOS-3-Studie, an der wir selber teilgenommen haben, sieht man aber, dass die meisten Patienten verschiedene Katecholamine laufen haben: bis zu fünf Katecholamine gleichzeitig. Das hat etwas damit zu tun, dass nicht nur die Blutgefäße weitgestellt werden, sondern auch die Kontraktilität des Herzens im Rahmen einer systemischen Inflammation abnimmt, sodass dann gegebenenfalls zusätzlich zu den Vasopressoren Inotropika gegeben werden müssen, sodass es sich hier um ein Mischbild handelt, das schwierig abzubilden ist. Um Ihre Frage mit ganz klaren Daten zu beantworten: Dazu gibt es keine Datenlage, aber man muss ganz ehrlich sagen, dass die meisten Zentren ab einer Noradrenalin-Konzentration von 0,5 µg/kg pro Minute den zweiten Vasopressor hinzunehmen. Das ist meine Erfahrung, das ist die Erfahrung. Das basiert nicht auf Daten, sondern auf Gesprächen mit anderen Kollegen, und ab diesem Cut-off-Wert würde dann der zweite Vasopressor hinzugenommen werden. – Beantwortet das Ihre Frage?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Nink.

**Frau Nink:** Ja, vielen Dank.

**Herr Drews (PAION):** Darf ich noch etwas ergänzen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Sie dürfen, Herr Drews, bitte schön.

**Herr Drews (PAION):** Danke, Herr Zahn. – Frau Nink, meines Wissens ist es darüber hinaus so, dass zu dem Zeitpunkt der Literaturquelle, die Sie genannt haben – ich weiß jetzt nicht, was quasi der Bemessenszeitraum war, wann diese Analyse gemacht worden ist –, aber Vasopressin als Substanz in den europäischen Ländern nur begrenzt verfügbar war. Ich glaube, in Deutschland trifft das nicht zu, aber in anderen europäischen Ländern war es meines Wissens nur in Skandinavien verfügbar. Ich bin mir jetzt nicht ganz sicher, was Großbritannien betrifft; aber das hat sich über die letzten Jahre deutlich geändert. Vasopressin ist zwischenzeitlich in deutlich mehr europäischen Ländern verfügbar, sodass sich seither gegebenenfalls auch die Wahl des zweiten Vasopressors geändert haben mag. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Drews. – Jetzt ist Frau Kunz vom GKV-SV dran. – Ach, Herr Eberhart möchte noch ergänzen. Entschuldigung, Herr Eberhart, das ist ganz wichtig, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM):** Vielen Dank. – Ich wollte nur noch kurz ergänzen, dass wir bei derart kritisch kranken Patienten regelhaft ein erweitertes hämodynamisches Monitoring durchführen. Das heißt, wir sind sehr gut über die Kontraktilität informiert, wie der periphere Widerstand beim Patienten und die Volumensituation sind. Ausgehend von diesen Messwerten wird sehr flexibel die Zweit- und Dritttherapie durchgeführt, sodass das, wie gesagt, nicht so kochbuchartig funktioniert, sondern anhand von Messwerten, die wir beim Patienten erheben. Es ist letztendlich eine individuelle Therapie, was wir als Zweittherapie zu den Katecholaminen – Noradrenalin ist immer gesetzt – hinzunehmen. Insofern gibt es eine etwas

ausweichende Antwort auf die Frage, was die zweite Substanz ist. Das kann man so dezidiert nicht sagen, es hängt auch vom hämodynamischen Gesamtzustand des Patienten ab.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für diese Ergänzung, Herr Professor Eberhart. – Jetzt ist Frau Kunz vom GKV-SV dran. Bitte schön, Frau Kunz.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage. Bei den Ausführungen in der Nutzenbewertung steht beim Endpunkt MAP, dass mit Ausnahme eines Patienten alle Patienten, also circa 51 Prozent der Patienten, einen Vasopressor erhielten, und 51 Prozent erhielten zu dem einen Vasopressor noch einen zweiten Vasopressor. Das bedeutet doch aber im Umkehrschluss, dass circa 50 Prozent nur einen Vasopressor hatten. Das heißt, dass 50 Prozent der Patienten das in der Zweitlinie erhalten haben, oder ist das falsch zu verstehen?

**Herr Drews (PAION):** Wenn ich kurz antworten darf: Ich glaube, dass 51 Prozent einen zweiten erhalten haben und – Sie erwähnten das auch kurz – rund 20 Prozent einen weiteren. Wir haben insgesamt 71 Prozent der Patienten in der Gesamtpopulation der Studie, die mindestens zwei erhalten haben. Das war jeweils eine Teilgruppe, die auch drei oder mehr – das weiß ich jetzt nicht –, aber mindestens drei erhalten haben. Das heißt also, wir haben 29 Prozent der Patienten, die ausschließlich einen Vasopressor erhalten haben. Es ist – ich sage einmal – die Subpopulation derer, die mindestens zwei erhalten haben, die wir auch in unserem Dossier dargestellt haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Drews. – Frau Kunz, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Kunz:** Ja, die Frage ist beantwortet, danke. Also 30 Prozent haben zusätzlich zu Angiotensin II nur einen Vasopressor erhalten.

(Herr Drews (PAION): Ja!)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja. Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Keine weiteren Fragen? – Doch, Frau Kunz noch mal. Bitte schön, Frau Kunz.

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe noch eine Frage zur Endpunkterfassung des MAP. Es wurde geschrieben, dass auch im Placeboarm Anpassungen erfolgten. Ich wollte nachfragen, in welcher Form die Anpassungen erfolgten: in der Placebogruppe in den ersten drei Stunden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Wer macht das vom pU? – Herr Drews.

**Herr Drews (PAION):** Herr Professor Zarbock, können/wollen Sie das beantworten? Ich glaube, ich könnte es auch.

**Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION):** Es wurde so gemacht, dass ab einem gewissen Zeitpunkt die Patienten entweder Angiotensin II erhalten haben bzw. die Vasopressortherapie bzw. in der Kontrollgruppe wurde Placebo gegeben. Man hat dann die Vasopressoren bzw. in dem Fall auch das Angiotensin so erhöht, dass man einen Mitteldruck von 65 erreicht hat, und in der Angiotensin-Gruppe, jetzt retrospektiv gesehen, hat man dann die anderen Vasopressoren ab einem gewissen Zeitpunkt wieder reduzieren können, wohingegen in der Placebogruppe die Vasopressoren nicht reduziert werden konnten, sondern hier wurde weiterhin gesteigert, um den Zielblutdruck zu erreichen, wenn er mit der Therapie zu erreichen war.

**Herr Drews (PAION):** Wenn ich noch ergänzen darf: Es gab meines Wissens einige Fälle einer sozusagen überschießenden Reaktion bei der Gabe von Angiotensin II, wo dann aus Sicherheitsaspekten die zugrundeliegende Vasopressortherapie reduziert worden ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Drews. – Frau Kunz, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Kunz:** Nein, leider nicht. Ich denke, ich habe mich falsch ausgedrückt. Meine Frage adressierte mehr den Placeboarm. Es war vorgegeben, dass in den ersten drei Stunden, zu

denen der Blutdruck bei allen Patienten über 65 liegen sollte – das war vom Protokoll vorgegeben –, die ersten drei Stunden im Placeboarm keine Änderung der Vasopressortherapie erfolgen durfte, wohingegen im Angiotensinarm eine Erhöhung des Angiotensins erfolgen durfte. Das war auch ein Kritikpunkt der EMA und des IQWiG. Meine Frage geht dahin: Es wurde geschrieben, dass man anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sehen konnte, dass auch im Placeboarm eine Anpassung erfolgte. Meine Frage war in welcher Form, ob man konkret sagen kann, wie die Anpassung erfolgte.

**Herr Drews (PAION):** Ich glaube, da müssten wir noch mal genau in die Daten hineinschauen, das kann ich Ihnen jetzt ad hoc nicht beantworten, aber der Grund war immer Patientensicherheit. Also, wenn die Ärztin/der Arzt, die die Studie durchgeführt hat, aus Patientensicherheitsüberlegungen heraus der Meinung war, dass eine Anpassung der basalen Vasopressortherapie innerhalb dieser ersten drei Stunden notwendig war, dann konnte das durchgeführt werden. Man hält es stabil, weil die Studie letztendlich die Wirksamkeit der Substanz zeigen sollte. Das ist grundsätzlich dann nicht gut, wenn die bereits vorher optimierte Vasopressortherapie dann noch variiert wird. Wenn es aus Patientensicherheitsgründen notwendig war, konnte das so entschieden werden. Wir können Ihnen aber gerne im Nachgang die Details dazu darlegen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Drews, das wäre gut. Ich will nur darauf hinweisen, das müsste sehr schnell passieren, wie Sie wissen. Also, bis Freitag müssten wir das haben, wenn es geht.

**Herr Drews (PAION):** Das bekommen wir hin.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Ganz wunderbar. – Frau Kunz, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Kunz:** Ja, es wäre nett, wenn man das bekommt. Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Ich wollte noch einmal nachfragen. Vorhin wurde die Patientenrelevanz des Endpunktes MAP diskutiert. Hierzu eine Nachfrage an Herrn Eberhart: Ich kann sehr gut nachvollziehen, dass der MAP ein wichtiger Parameter zur Therapiesteuerung ist. Es wurde aber benannt, dass der MAP im Prinzip ein Surrogat für das Überleben der Patientinnen und Patienten ist. So, wie ich das verstanden habe, ist das ein sehr akutes Krankheitsgeschehen, das wir hier sehen. Wir sehen auch, dass in der Studie, ich glaube, die Hälfte der Patientinnen und Patienten, nach 28 Tagen verstorben ist. Es ist für mich die Frage: Kann man nicht hier das Gesamtüberleben sehr gut unmittelbar messen, abgesehen davon, dass wir keine Unterlagen haben, die eine Surrogatvalidierung belegen? Aber wir können das leider in der Studie beobachten. Mir ist nicht ganz klar, welchen zusätzlichen Nutzen wir durch den MAP für diesen Endpunkt bekommen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Eberhart, bitte.

**Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM):** Tatsächlich wurde der MAP in der Vergangenheit immer ein wenig als Surrogatparameter bezeichnet oder umgekehrt, eine Hypotension war immer ein wenig ein Kavaliersdelikt, und man hat darüber hinweggeschaut. Aber wir haben mittlerweile wirklich extrem gute Daten, auch Registerdaten, Real-Life-Daten, dass eine Hypotension tatsächlich Herz und Nieren schädigt. Man kann die Uhr laufen lassen, jede Minute, die der Patient in einer hypotensiven Episode verweilt, erhöht sein statistisches Risiko, eine Herz- oder Nierenimplikation zu erleiden. Insofern ist es ein Zielparameter. Man passt die Therapie an, aber er ist ein eigenständiger Risikofaktor für das Postoperative, aber auch das Outcome nach der Intensivtherapie. Mein Steckenpferd ist die perioperative Hypotonie. Herr Zarbock ist noch dezidierter Intensivist als ich, und ich denke, es gibt auch für die Intensivmedizin entsprechende Daten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Zarbock, wollen Sie direkt ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION):** Ja, danke, Herr Zahn. – Es gibt die initialen Daten hinsichtlich der Hypotension und postoperativer Organdysfunktion, sie stammen aus dem perioperativen Bereich. Es gibt aber in den letzten Jahren sehr viele prospektive Observationsstudien, die gezeigt haben, dass es auch bei Intensivpatienten, die eine Hypotension haben, zu Organdysfunktionen kommen kann, vor allem Herz und Niere. Wenn man bei diesen Organen eine gewisse Hypotension unterschreitet, gibt es eine Autoperfusion. Das heißt, der Blutdruck reguliert sich in gewissen Grenzen, aber unterhalb dieser Grenzen kann das Organ nicht mehr nachregulieren. Wenn diese Grenze unterschritten wird, kommt es zur Organdysfunktion, Organversagen. Deshalb sind diese Daten in verschiedenen Patientenkohorten reproduzierbar, unter anderem in septischen Patienten, über die wir gerade sprechen, sodass man sagen kann: eine prolongierte Hypotension über einen gewissen Zeitraum führt zu einer erhöhten Mortalität. Das ist auch wichtig und wird durch die Sepsis-Guidelines gezeigt. Die sagen auch, dass bei diesen Patienten ein gewisser Blutdruck notwendig ist. Hier wird empfohlen, über 65 mm/Hg zu halten. Es gibt große randomisierte Studien, die gezeigt haben, dass vor allem bei Hypotonikern, bei denen die Autoregulation der Organe nicht mehr so funktioniert wie sie sollte, höhere Perfusionsdrücke, ein höherer arterieller Mitteldruck angestrebt wird, um ein Organversagen zu verhindern. Das zeigt die Kausalität des Blutdrucks mit dem Organversagen, mit der Mortalität. Da gibt es sehr gute Daten, und das ist alleine schon durch die Empfehlung der Sepsis-Guidelines belegt.

**Herr Drews (PAION):** Wenn ich ergänzen darf: Aus unserer Warte ist der MAP unmittelbar patientenrelevant, weil nach unserer Auffassung das Handeln der Ärztin/des Arztes unmittelbar in dieser akuten Therapiephase aufsteuert, wohingegen andere Parameter, die vielleicht konkreter eine Organschädigung wie den Laktatwert anzeigen, in dieser initialen Phase nicht so schnell zur Verfügung stehen und deshalb die Therapie sich stark an dem MAP ausrichtet. Das ist einer der Gründe, warum wir den MAP hier als patientenrelevant ansehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Drews. – Jetzt ist Herr Mayer dran und danach noch mal Frau Kunz. – Bitte schön, Herr Mayer, vom GKV-Spitzenverband.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine Nachfrage zu der Frage von Frau Nink, aber letztlich zu den Ausführungen von Herrn Professor Zarbock bzw. Herrn Eberhart. Sie haben gerade gesagt, dass letztendlich auch der Patient selber eine Relevanz darstellt, nämlich wie hoch der MAP sein muss. Sie haben recht: Jeder Mitteldruck sollte eine gewisse Grenze überschreiten, aber wir wissen nicht genau, welcher Mitteldruck für welchen Patienten der richtige Mitteldruck ist. Das heißt, die 65 sind für einen kardial vorbelasteten Patienten weit zu tief. Er kann trotzdem kardiale Ischämien oder bei Gefäßsklerosen und hier in der Therapie möglicherweise auch schon bei einem MAP von 65 nicht mehr eine ausreichende Nierenperfusion gewährleisten, sodass sich mir unabhängig davon, die Patienten in der Studie zu kennen, die Frage stellt, ob bei einer so hohen Sterblichkeit der erreichbare Endpunkt, nämlich die Mortalität, nicht doch der relevantere Endpunkt ist, weil nämlich Morbidität oder Mortalität diese Patientencharakteristika eher berücksichtigt, als einen starren Wert von 65 MAP zu erreichen.

Ich weiß nicht, ob das nachvollziehbar ist, aber die 65 mögen letztendlich eine Grenze und für die Therapiesteuerung wichtig sein, aber am Ende entscheidet doch jeder Patient für sich selber, ob der Druck ausgereicht hat, ob die Niere aussteigt oder ob sich im Nachgang von zwei, drei, vier Wochen eine kardiale Situation anschließt. Wir wissen auch, dass im Endeffekt nicht die akut kardiale Belastung möglicherweise hier offensichtlich ist, sondern sich diese Ischämiezeichen erst nach Wochen zum Infarkt ausbilden. Daher meine Nachfrage: Die 65 sind meines Erachtens nicht das hinreichende Surrogat konkret, sondern es ist eine relative Größe, wenn ich da noch mal nachfragen darf.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Beide Kliniker haben deutlich gezeigt, dass sie dazu Stellung nehmen. Herr Eberhart und Herr Zarbock, wer macht den Anfang von Ihnen? – Herr Eberhart.

**Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM):** Ich würde sagen, der MAP 65 ist eine notwendige, aber keine hinreichende Voraussetzung für das Erreichen eines guten Outcomes.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Zarbock.

**Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION):** Ich gebe Ihnen vollkommen recht. Das ist eine Grundsatzdiskussion, die wir im Bereich der Intensivmedizin führen, die sehr komplex ist: Machen wir one size fits all approach? Wir müssten dahin gehen, wo Sie hin möchten, zur individualisierten Therapie. Da stimme ich Ihnen vollkommen zu. Auf der anderen Seite bin ich hinsichtlich der Mortalität ein wenig zurückhaltend, weil wir es mit hochkomplexen Patienten zu tun haben. Hier wird die Mortalität durch verschiedene Faktoren bestimmt. Sicherlich ist der Blutdruck ein Faktor, aber da spielen auch noch andere Faktoren eine Rolle. Ich glaube nicht, dass die Mortalität als Outcome bei Intensivpatienten ein guter Parameter ist, ein guter primärer Outcome-Parameter. Das haben auch die Studien in den letzten Jahren im Intensivbereich gezeigt: Sie waren alle negativ, dann würden wir gar keine Medikamente im Intensivbereich zulassen.

Wenn ich hier den Brückenschlag zur Onkologie schlagen darf: Wir lassen auch nicht nur Chemotherapeutika oder andere Medikamente zu, die den Patienten kurativ heilen, sondern wir schauen hier auch auf eine Lebenszeitverlängerung. Ich denke, da müssen wir im intensivmedizinischen Bereich auch hingehen. Da stimme ich Ihnen nicht ganz zu, da habe ich meine persönliche Meinung als Wissenschaftler, als Kliniker. Aber hinsichtlich der individualisierten Therapie, ja, da müssen wir hingehen. Der Blutdruck von 65 sollte individualisiert werden, aber in solchen pragmatischen Studien, die multizentrisch gemacht werden, lässt sich das leider nicht wirklich immer realisieren. Deshalb gehen die meisten größeren Studien von pragmatischem Vorgehen aus und deshalb ein MAP von 65. Dieser Zielwert wurde gewählt, weil die Sepsis-Guidelines das vorschlagen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Mayer hat eine Nachfrage. Bitte schön, Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Herr Zarbock, ich stimme Ihnen zu. Für die Therapiesteuerung und für eine Studiendesignstellung ist ein fester Wert sinnvoller als irgendeine individuelle Grenze. Aber es ging um die Endpunkterhebung. Es ging um die Frage, ob bei so einer relativ tödlichen oder morbiditätsinduzierenden Erkrankung wie diesem Verteilungsschock oder septischen Schock, die MAP-Monitorierung und die Erreichung des bestimmten MAPs der entsprechende Outcome-Parameter ist, wenn man doch eine hohe Morbidität und Vitalität hat. Gerade da würde die Individualität mehr eingehen, also sprich: Morbidität im Sinne von kardialen Ereignissen oder zerebralen postoperativen oder nach septischem Geschehen, letztendlich zerebrale gerade bei älteren Patienten für längere Durchgangssyndrome oder schlechtere neurologische Outcomes oder am Ende dann die Mortalität. Darum ging es mir eben. Für die Therapiesteuerung und den Einsatz der Medikamente mag ein fester MAP notwendig sein. Aber es geht am Ende um die Effektgröße. Ist es ausreichend, den MAP gesteigert zu haben und zu sagen, die Substanz ist patientenrelevant wirksam, oder ist da nicht das Outcome eigentlich die Morbidität oder die Mortalität gemessen an letztendlich patientenrelevanten Outcomes, nämlich Neurologie, kardiale Outcomes oder an der Mortalität? Das war meine Frage.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Mayer. – Herr Zarbock und Herr Eberhart noch mal, bitte.

**Herr Prof. Dr. Zarbock (PAION):** Ich gebe Ihnen vollkommen recht. Ich hatte, glaube ich, Ihre Frage initial ein wenig anders interpretiert als Sie sie gestellt haben. Ich stimme Ihnen vollkommen zu. Der primäre Outcome-Parameter sollte die Morbidität oder die Mortalität sein. Ich persönlich würde eher die Morbidität bevorzugen. Aber beim ATHOS-3-Trial war der primäre Outcome nicht Morbidität oder Mortalität, sondern hier ging es um die Erhöhung des mittleren arteriellen Blutdrucks; das war der primäre Outcome-Parameter, hierauf wurde die Studie gepowert. Wenn man die Morbidität oder Mortalität anschauen möchte, dann müsste man größere Studien machen und sich das dann noch einmal anschauen. Aber mit der

vorhandenen Studie kann man sicherlich nicht auf die Mortalität schauen. Die Mortalität war ein sekundärer Outcome-Parameter. Hier hat man in der Subgruppe etwas gesehen, aber hierfür wären größere Studien notwendig.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Eberhart, Sie wollten ergänzend noch etwas sagen, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Eberhart (UKGM):** Ich glaube, Herr Drews wollte noch etwas sagen. Aber ich will das unterstreichen. Ich denke, die Blutdruckgrenze von 65 mm/Hg mittlerer arterieller Druck kommt nicht aus dem Blauen heraus, und sie ist einfach eine Voraussetzung, dass der Patient überhaupt eine gute Chance hat, sich zu erholen. Von daher will ich betonen, wie wichtig das Erreichen dieses Zieles ist. Ich weiß natürlich nicht, ob es dann ausreichend ist oder ob der Patient nicht noch mehr braucht. Aber was ich ganz sicher weiß, ist, dass ein Wert unter 65 schlecht für den Patienten ist. Von daher möchte ich diesen Zielwert etwas in Schutz nehmen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Drews, Sie wollten ergänzend etwas dazu sagen?

**Herr Drews (PAION):** Ja, ganz kurz: – Dieser Zielwert ist in der jüngst veröffentlichten Sepsis-Guideline bestätigt worden. Aber was ich sagen wollte, Herr Mayer, ist, dass wir in dieser Analyse, die wir gemacht haben, die diese Subpopulation der ATHOS-3-Studie betrachtet, die mit zwei Vasopressoren behandelt worden sind. Also gemäß dessen, was wir glauben, dass das die richtige Indikation ist, wir diesen Mortalitätsvorteil nach 28 Tagen bei den Patienten haben zeigen können, die auf die Therapie angesprochen haben. Das war jetzt nicht Gegenstand der Nutzenbewertung des IQWiG, weil immer die Gesamtpopulation betrachtet worden ist, aber in dieser Subpopulation ist dieser Mortalitätsvorteil gezeigt worden und auch Morbiditätsvorteile in gewissen Subpopulationen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Mayer, ist damit Ihre Nachfrage beantwortet?

**Herr Dr. Mayer:** Ich denke, powern ist eine Sache, klar. Ich verstehe, dass man in einer solchen Studie nur bestimmte Patientenkollektive einschließen und sie möglicherweise auch international durchführen kann, aber am Ende ist das Patienten-Outcome Morbidität und Mortalität das Relevante. Ich weiß, eine Studie muss irgendwie machbar sein, aber am Ende muss für den Patienten klar sein, ob die Therapiesteuerung über den MAP etwas bringt. Das ist, glaube ich, ein eher wichtiger Fall, das zu zeigen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Schnorpfeil, ich habe Sie gesehen. Ich wollte Sie bitten, wenn es irgendwie geht, sich immer in den Chat einzuixen, denn wir sind, glaube ich, 60 Teilnehmer oder so etwas, da ist es nicht ganz einfach, das Handheben zu erkennen. Entschuldigen Sie bitte, selbstverständlich haben Sie das Wort. Ich habe Sie Gott sei Dank gesehen, Herr Schnorpfeil, bitte schön.

**Herr Schnorpfeil (PAION):** Vielen Dank. Beim nächsten Mal werde ich mich einixen. – Ich wollte zu dem Punkt noch ergänzen. Wir haben in der Nutzenbewertung eine Analyse hinsichtlich der Patienten gezeigt, die auf Angiotensin ansprechen. Da sieht man recht gut, dass Patienten zunächst sehr schnell darauf ansprechen oder aber nicht darauf ansprechen. Diejenigen, die auf Angiotensin II ansprechen, haben einen erheblichen Mortalitätsvorteil gegenüber denjenigen, die nicht ansprechen. Ich denke, das geht ein wenig in die Richtung, in die Sie gefragt haben, Herr Mayer, dass wir tatsächlich anhand der Studiendaten erkennen können, dass Patienten, die als Responder zu werten sind – das ist innerhalb von Minuten am MAP erkennbar –, später im Rahmen der Mortalität von dem Präparat profitieren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Schnorpfeil. – Frau Kunz hat sich jetzt zu Wort gemeldet. Bitte schön, Frau Kunz, vom GKV-SV.

**Frau Dr. Kunz:** Ich habe auch noch eine Nachfrage bzw. Bezug nehmend auf die Aussage von Herrn Zarbock, dass die Studie nicht gepowert war, um Aussagen zur Mortalität oder zur Morbidität zu treffen. In diesem Zusammenhang hat die EMA daraus geschlussfolgert, dass es nicht klar ist, ob der blutdrucksenkende Effekt von Angiotensin mit Vorteilen in der Mortalität oder Morbidität zusammenhängt. In diesem Zusammenhang wurde eine weitere Studie in Auftrag gegeben. Meine Frage geht jetzt dahin, wie der Stand dieser Studie ist, ob es dazu Daten gibt oder zu wann Daten erwartet werden, und ob Sie dazu etwas sagen können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Drews.

**Herr Drews (PAION):** Ich denke, ich bin derjenige, der zum Stand der Studie etwas sagen kann. Ja, es ist korrekt, dass das geplant ist. Wir als PAION haben die europäischen Rechte für die Substanz Anfang des Jahres von dem ursprünglichen Zulassungsinhaber übernommen. Wir haben gerade angefangen, diese Studie überhaupt zu initiieren. Da liegen bisher keine Daten vor. Die EMA hat eine Zeitvorgabe gemacht. Ich müsste nachschauen, wann das der Fall ist. Aber ich glaube, wir müssen die Daten bis 2025 nachliefern.

**Frau Dr. Kunz:** 2024!

**Herr Drews (PAION):** Ja, 2024. Wir sind in der Vorbereitung dieser Studie, es ist aber bei Weitem noch nicht so, dass wir in irgendeiner Form hier von Ergebnissen reden können.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Drews. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist ersichtlich nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, diese 55-minütige Diskussion zusammenzufassen, wenn Sie wollen. Das wird wahrscheinlich wieder Herr Drews machen. – Herr Drews, Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Drews (PAION):** Herr Zahn, das haben Sie richtig vermutet. – Ich bin mir nicht sicher, ob es mir gelingt, das zusammenzufassen, aber ich möchte noch mal einen wesentlichen Punkt betonen. Zuvor möchte ich mich für die Möglichkeit zur mündlichen Stellungnahme zu Angiotensin II bedanken. Ich hoffe, dass es uns gelungen ist, Ihnen darzulegen, dass sich die vorgenommene Nutzenbewertung aufgrund eines Übersetzungsfehlers in der deutschsprachigen Information auf die falsche Indikation bezieht und demnach eine partielle Wiederholung unter Verwendung der zugelassenen Indikation und vereinbarten Vergleichstherapien im laufenden Verfahren als sinnvoll zu erachten ist. Dass es sich um einen Übersetzungsfehler handelt, hatte ich das Gefühl, haben wir am Anfang des Gespräches gemeinsam festgestellt. Darüber hinaus denken wir, dass die vorliegenden Daten zum Anwendungsgebiet von Giapreza in der zugelassenen Indikation zeigen, dass bei den betroffenen refraktären Patienten mit distributivem Schock signifikante Vorteile gegenüber der optimierten Standardtherapie vorliegen, vor allem hinsichtlich der Mortalität, was wir zum Schluss diskutiert haben. Es ist, denke ich, auch zu erwähnen, dass sich diese Patienten in einer lebensbedrohlichen Situation befinden, bei denen die Therapie mit herkömmlichen wirkungssteigernden Vasopressoren ausgeschöpft ist und für die es bisher keine Behandlungsoptionen mehr gab. Vor allem bei den Patienten, die auf die Therapie ansprechen, lassen sich erhebliche Vorteile in Bezug auf die Mortalität erkennen, von denen wir hoffen, dass sie in der Nutzenbewertung gewürdigt werden sollten. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Drews, vielen Dank an alle, die sich an dieser regen Diskussion beteiligt haben, insbesondere mein Dank an die Kliniker. Es ist für uns immer von großer Bedeutung, aus der Praxis die entsprechenden Antworten zu bekommen. Sie können sicher sein, dass alle Diskussionspunkte in der weiteren Beratung des Arzneimittelausschusses Berücksichtigung finden werden. Wir kommen zum Ende dieser Anhörung. Ich wünsche Ihnen allen noch eine gute Woche, noch mal herzlichen Dank.

Für alle, die unsere Nutzenbewertungen weiter begleiten: Wir machen in vier Minuten weiter. Allen anderen wünsche ich eine schöne Woche und nochmals vielen Dank. Auf Wiedersehen!

Schluss der Sitzung: 11:58