

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Angiotensin-II-Acetat (GIAPREZA®)*

PAION Deutschland GmbH

### **Modul 3 A**

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 15.07.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Diagnosen/ICD-10-Codes, die der Indikation von Angiotensin-II entsprechen..	35
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	37
Tabelle 3-3: Anteil Responder und Non-Responder in der ATHOS-3-Studie.....	39
Tabelle 3-4: Inzidenz-Schätzung: Distributiver Schock $\geq$ 18 Jahre 2020-2025 .....	40
Tabelle 3-5: Inzidenz Schätzung mittels linearer Regression .....	42
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	43
Tabelle 3-7: Herleitung der Prävalenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation.....	44
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	44
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	60
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	64
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	65
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-17: Zubereitung der verdünnten Lösung.....	70
Tabelle 3-18: Häufigkeit der Nebenwirkungen.....	74
Tabelle 3-19: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung.....	78
Tabelle 3-20: Pharmakovigilanzplan .....	79
Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	80
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	82

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Synopse der vier Klassen der Schockformen .....	16
Abbildung 3-2: Relative Häufigkeiten der unterschiedlichen Schockformen .....	18
Abbildung 3-3: SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment Score).....	20
Abbildung 3- 4: APACHE II Score und Mortalitätsrate .....	21
Abbildung 3- 5: Pathophysiologische Mechanismen, die zum refraktären vasodilatatorischen Schock beitragen .....	24
Abbildung 3- 6: Schlüsselemente der Sepsistherapie.....	25
Abbildung 3 - 7: Vasoaktive ( $\alpha$ -rezeptive) und inotrope ( $\beta$ -rezeptive) Substanzen zur Therapie der Sepsis .....	28
Abbildung 3- 8: Fallzahlen, Sterbefälle, Häufigkeits- und Sterblichkeitsraten von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock in Deutschland, 2007-2013 .....	33
Abbildung 3-9: 30-Tages-Sterblichkeit bei Sepsis und 30-/90-Tages-Sterblichkeit bei septischem Schock je Region .....	34
Abbildung 3- 10: Inzidenz des Septischen Schocks (R57.2) – Fallzahlen in Deutschland (2010 – 2013) .....	41

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE-Hemmer	Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
APACHE-Score	Acute Physiology and Chronic health Evaluation- Score
ARB	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CSR	Clinical Study Report
CVP	Central venous pressure
DDD	Defined Daily Dose
DRG	Diagnosis Related Groups
EGDT	Early Goal-Directed Therapy
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur, European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
IV	Intravenös
KhEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing-authorisation holder)
MAP	Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule

mmol	Millimol
ml	Milliliter
PAES	Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (Post authorisation efficacy studies)
pH	potentia Hydrogenii
RCT	Randomized controlled trial
RMP	Risikomanagement-Plan
RRT	Nierenersatztherapie
RUSH	Rapid Ultrasound for Shock
SAP	Systolischer Blutdruck (Systolic arterial pressure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOFA	Beurteilung des sequenziellen Organversagens (sequential organ failure assessment, frühere Bezeichnung: sepsis-related organ failure assessment)
v.a.	vor allem
VTE	venöse Thromboembolie
ZVD	Zentralvenöser Druck
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Giapreza<sup>®</sup>, nachfolgend als Angiotensin-II bezeichnet, wurde am 23.08.2019 von der Europäischen Kommission für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock zugelassen, die trotz einer angemessenen

Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien, hypotensiv bleiben [1].

Bei der Katecholamin-refraktären Hypotonie bzw. Schock handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Notfallsituation, die im Intensivbereich zu den Erkrankungen mit der höchsten Sterblichkeitsrate zählt und daher für diese Patienten ein hoher ungedeckter Bedarf besteht [2]. Die Therapie erfolgt grundsätzlich patientenindividuell. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei septischem Schock nach Versagen der Flüssigkeitstherapie Norepinephrin als Vasopressor der ersten Wahl. Falls Norepinephrin allein nicht ausreicht, um den arteriellen Zieldruck zu erreichen, sollte Vasopressin oder Adrenalin ergänzt werden [3]. 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 [4]. Daher wird eine Behandlung mit mindestens zwei Vasopressoren im gegenständlichen Anwendungsgebiet als blutdrucksteigernde Standardtherapie eingestuft, die durch bestmögliche begleitende und unterstützende Therapien und, falls angezeigt, Antibiotika ergänzt wird.

Der G-BA bestimmte im Beratungsgespräch, welches am 28.02.2019 unter der Beratungsanforderung 2018-B-274 nach § 8 Absatz 1 der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) und § 7 der Verfahrensordnung des G-BA u. a. zum Thema „Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Giapreza<sup>®</sup>“ stattfand, folgende zVT [5-7]:

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

Eine optimierte Standardtherapie.“

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

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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 zVT bestimmt [5]. Dies bedeutet,

dass die optimierte Standardtherapie aus Flüssigkeitstherapie, der Gabe von Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor besteht.

Die Bestimmung der zVT durch den G-BA erfolgte anhand der vorgegebenen Kriterien:

1. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
2. In Frage kommende nicht-medikamentöse Behandlung, die erstattungsfähig ist
3. Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen
4. Allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet

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.

Der G-BA begründet die Festlegung der zVT wie folgt:

„Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch die Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Derzeit ist kein Arzneimittel zur gezielten Behandlung von Hypotonie beim distributiven Schock nach Versagen von Vasopressoren und einer adäquaten Flüssigkeitstherapie zugelassen.

Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz erfolgt im genannten Anwendungsgebiet die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit distributivem Schock im Rahmen einer Standardtherapie, die insbesondere Flüssigkeitssubstitution und Vasopressoren umfasst. Da gemäß Anwendungsgebiet die Behandlung einer Hypotonie bei Erwachsenen mit septischem oder anderem distributiven Schock im Vordergrund steht, ist im Rahmen einer bestmöglichen Versorgung des Patienten auch die Behandlung einer dem Schock zugrundeliegenden Erkrankung angezeigt. So sollten beispielsweise Antibiotika zur Behandlung der Infektion eingesetzt werden, die den septischen Schock verursacht hat.

Demzufolge wird als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung des anaphylaktischen-, septischen- und neurogenen Schocks festgelegt. Es wird

davon ausgegangen, dass die Patienten in beiden Studienarmen optimal intensivmedizinisch behandelt werden, sofern dies medizinisch erforderlich ist. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst. Sofern keine weitere Optimierungsmöglichkeit besteht, ist zu dokumentieren und darzulegen, dass ggf. noch bestehende Therapiemöglichkeiten nicht geeignet bzw. ausgeschöpft sind. Wenn im Vergleichsarm eine optimierte Standardtherapie angeboten wird, kann zum Zwecke der Verblindung auch Placebo (im Vergleichsarm) gegeben werden [5].“

Im Dossier wird nachfolgend basierend auf dem Beratungsgespräch die vom G-BA geforderte „optimierte Standardtherapie“ als zVT zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, die die Behandlung mit Volumentherapie, Katecholaminen und mindestens einem weiteren Vasopressor, umfasst. Dies bedeutet, dass der in der Studie gewählte Vergleichsarm mit Placebo als zVT geeignet ist, da die Patienten im Placebo-Arm eine optimierte Standardtherapie in Form von Volumensubstitution, einem Katecholamin und mindestens einem weiteren verfügbaren Vasopressor erhalten haben. Für den Nachweis des Zusatznutzens wurde basierend auf dem Beratungsgespräch eine Teilpopulation aus der Studie verwendet, die die Patienten mit optimierter Standardtherapie adäquat abbildet. Diese Patienten erhielten eine Volumentherapie und wurden mit einem Katecholamin sowie mindestens einem weiteren Vasopressor behandelt. Damit folgt der pharmazeutische Unternehmer den Vorgaben des G-BA, da diese gemäß aktueller Leitlinien die Therapie der Wahl darstellt.

Die Teilpopulation, die für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen wird, leitet sich aus der zulassungsbegründeten ATHOS-3-Studie (LJ501-CRH01) ab. Es handelt sich um eine internationale, randomisierte, Placebo kontrollierte Doppelblindstudie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von LJPC-501 (Giapreza®) bei Patienten mit septischem oder anderem distributiven Schock, die trotz Volumensubstitution und der Gabe von Vasopressoren hypotensiv bleiben. Demnach waren die Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie eine Volumensubstitution (mindestens 25 ml/kg während der letzten 24 Stunden bei ausgeglichenem Flüssigkeitshaushalt) und der Bedarf von mehr als 0,2 µg/kg/min Norepinephrin, ausgedrückt als Äquivalenzdosis, um einen arteriellen Zieldruck von bestenfalls mindestens 65 mmHg (55-70) zu erreichen bzw. aufrecht zu erhalten. Die Randomisierung erfolgte anhand einer Computer-generierten Randomisierungsliste. Die Patienten wurden den Gruppen im Verhältnis 1:1 zugeteilt und nach den Faktoren Screening-MAP (Mean arterial pressure; <65 vs. ≥65 mmHg) sowie nach ihrem APACHE-Score (Acute Physiology and Chronic health Evaluation- Score; ≤30, 31-40 oder ≥41 Punkte) stratifiziert [8].

Die Studie umfasste 4 Stadien:

1. Screening, Volumensubstitution und Optimierung der Standard-Vasopressoren (beginnend mindestens 6 und bis zu 48 Stunden vor der Aufnahme in die Studie)
2. Initiierung (Stunde 0) und Titration des Studienmedikaments zur Wiederherstellung des MAP (Stunde 0 bis Stunde 3)

3. Verabreichung des Studienmedikaments von Stunde 3 bis Stunde 48 mit obligatorischer Heruntertitrierung und Absetzen des Studienmedikaments in Stunde 48
4. Optionale Wiederaufnahme der Verabreichung des Studienmedikaments und/oder Überwachung und Nachbeobachtung (Stunden 48 bis 168 oder Ende der Verabreichung des Studienmedikaments plus 3 Tage)

Eine Sicherheitsbeurteilung wurde bei einem Follow-up-Telefonat oder einer Akteneinsicht an Tag 28 durchgeführt.

Die relevante Teilpopulation umfasste 229 (71,3 %) der 321 Patienten der Gesamtpopulation. Alle Patienten der ATHOS-3-Studie erhielten leitlinienkonform eine Flüssigkeitstherapie und alle Studienteilnehmer der relevanten Teilpopulation wurden mit Norepinephrin als Vasopressor der ersten Wahl vorbehandelt, sowie mindestens einem weiteren Vasopressor. Die Therapie mit konventionellen Vasopressoren wurde bereits vor Beginn der Behandlung mit Angiotensin-II 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 mittleren 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. Zu den explorativen Endpunkten zählten die Mortalitätsrate an Tag 7 und Tag 28, der MAP gemessen nach 1 und 2 Stunden, die Änderung der Herzfrequenz bis drei Stunden sowie zwischen drei und 48 Stunden nach Behandlungsbeginn und die Änderung der Vasopressordosis zwischen drei und 48 Stunden nach Behandlungsbeginn [8, 9].

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

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern*

*Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Entfällt.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die in diesem Abschnitt enthaltenen Informationen sind der Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 28.02.2019 (2018-B-274), dem Studienbericht der Zulassungsstudie ATHOS-3 und Angaben zur zugelassenen Indikation der Fachinformation entnommen [1, 5, 8].

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. European Medicines Agency, Fachinformation - Giapreza. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_en.pdf), [Aufgerufen am: 29.06.2021]. 2021

2. Bassi, E., Park, M., Azevedo, L. C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. Crit Care Res Pract 2013; 2013: 654708.

3. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/079-0011\\_S3\\_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge\\_2020-03\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-0011_S3_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf), [Aufgerufen am: 18.02.2021]. 2018

4. Smith, N., Lopez, R. A., Silberman, M. Distributive Shock. StatPearls. Treasure Island (FL). 2020.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-274 [Aufgerufen am: 05.02.2021]. 2019

6. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz, Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>, [Aufgerufen am: 05.02.2021]. 2010

7. Gemeinsamer Bundesausschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO\\_2020-07-16\\_iK-2020-12-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf), [Aufgerufen am: 05.02.2021]. 2020

8. La Jolla Pharmaceutical Company, A Phase 3, Placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study of LJPC-501 in patients with catecholamine-resistant hypotension (CRH) [Aufgerufen am: 03.03.2021]. 2017

9. Khanna, A., English, S. W., Wang, X. S., Ham, K., Tumlin, J. et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 419-430.

### **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Angiotensin-II ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock zugelassen, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben [1].

Ein Schock ist definiert als ein Zustand unzureichender Perfusion und Sauerstoffversorgung des Gewebes. Unabhängig von der Ursache ist die Sterblichkeitsrate von Patienten mit Schock hoch [2]. Bei Patienten, die einen septischen Schock erleiden, so wie es bei dem Großteil der Probanden aus der Studie der Fall war, liegt die Krankenhaussterblichkeit bei 60 % [3]. Schockpatienten werden häufig in die Notaufnahme eingeliefert und erfordern eine schnelle

Beurteilung und Behandlung, um einen unnötigen Anstieg der Morbidität und Mortalität zu verhindern [4-7].

### **Klassifikation der Schockformen**

Insgesamt zeichnen sich alle Schockformen durch unzureichende Sauerstoffversorgung der Organe aus, wobei die Auswirkungen des Schocks in den frühen Stadien noch reversibel sind. Eine Verzögerung der Diagnose und/oder eine rechtzeitige Einleitung der Behandlung kann jedoch zu irreversiblen Veränderungen führen, einschließlich Multiorganversagen und Tod [8]. Man unterscheidet hinsichtlich unterschiedlicher Pathogenese und Pathophysiologie vier Hauptformen. Diese Unterscheidung ist aufgrund unterschiedlicher therapeutischer Maßnahmen bei den verschiedenen Schockformen notwendig [9].

Die vier Hauptgruppen setzen sich wie folgt zusammen und sind in Abbildung 3-1 dargestellt:

- hypovolämischer Schock
- distributiver Schock
- kardiogener Schock
- obstruktiver Schock

Der weiße Ring in Abbildung 3-1 umfasst die vier verschiedenen Schockformen mit ihren primär assoziierten Organsystemen (äußere Ecken). Die Manifestationsorte bzw. -mechanismen sind außerhalb des Kreises und die pathogenetischen und pathophysiologischen Charakteristika sind in den äußeren und mittleren Kreissektoren dargestellt.

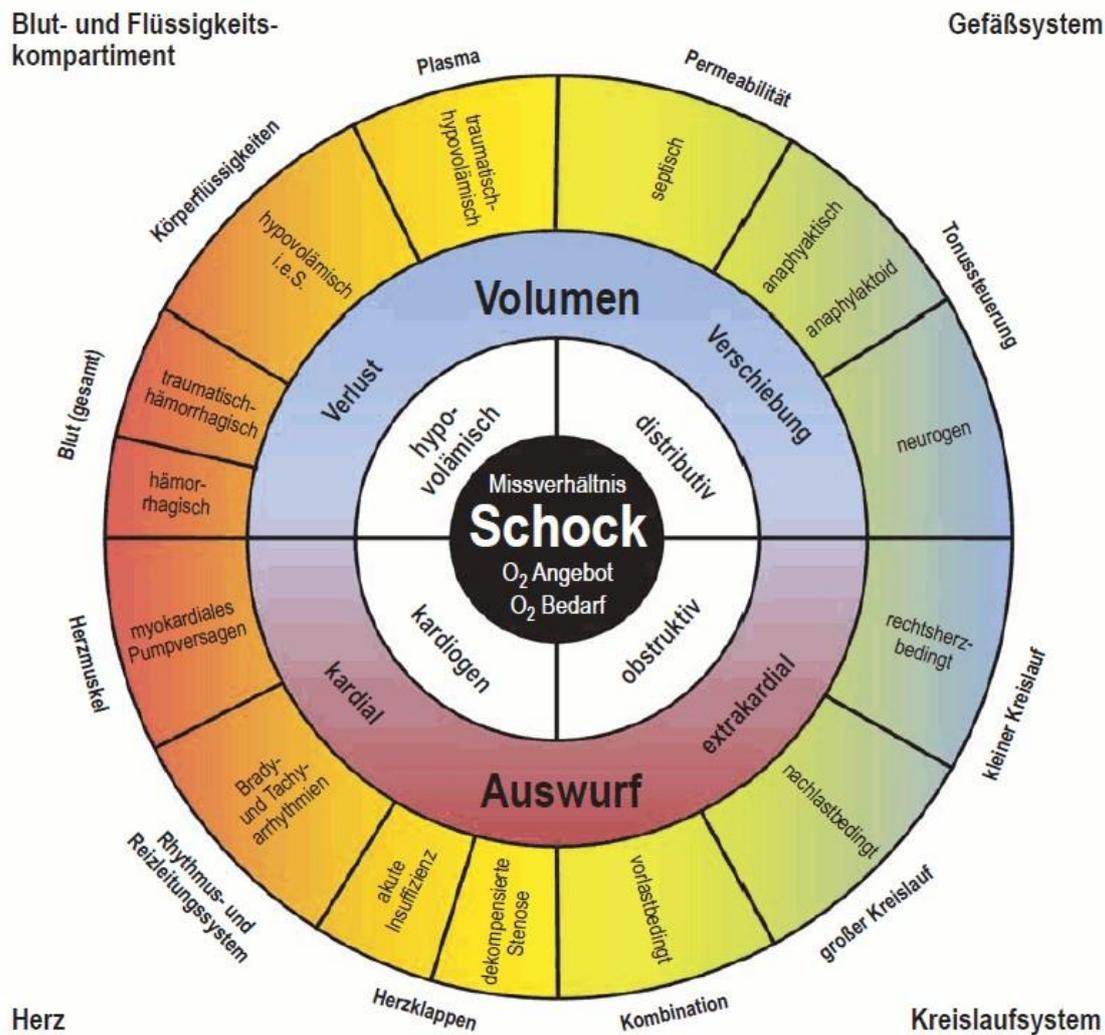


Abbildung 3-1: Synopse der vier Klassen der Schockformen

Quelle: Standl et al. (2018) [9]

### Hypovolämischer Schock

Der hypovolämische Schock, auch Volumenmangelschock genannt, ist die Folge einer unzureichenden Durchblutung von Organen aufgrund eines meist akuten intravasalen Volumenverlustes. Es kommt zu einer kritisch verminderten kardialen Vorlast und einer Reduktion von Makro- und Mikrozirkulation mit negativen Folgen für den Gewebestoffwechsel. Dies löst eine Entzündungsreaktion im Gewebe aus. Es gibt verschiedene Ursachen, die einen hypovolämischen Schock verursachen können. Dazu zählen großflächige Verbrennungen, renale Verluste (Osmotische Diurese, Diuretikatherapie), gastrointestinale Verluste (Durchfall und Erbrechen), Verluste in den dritten Raum (Flüssigkeitsverschiebungen aufgrund Pankreatitis, Leberversagen, etc.) und hohes Fieber.

### Kardiogener Schock

Bei dem kardiogenen Schock handelt es sich um eine primär kardiale Funktionsstörung mit kritischer Verminderung der kardialen Pumpleistung. Klinische Zeichen sind Agitiertheit; blasse, kühle, schweißige Haut; Zyanose, sowie eine schwere und anhaltende Hypotonie. Des Weiteren ist der kardiogene Schock durch einen SAP < 90 mmHg (Systolischer Blutdruck, Systolic arterial pressure) oder einen Mitteldruck von 30 mmHG unter dem Ausgangswert sowie durch einen erniedrigten Herzindex (<1,8 l/m<sup>2</sup>) charakterisiert [9, 10]. Zusätzlich zu den hämodynamischen und klinischen Kriterien bedarf es des Nachweises einer kardialen Dysfunktion sowie des differenzialdiagnostischen Ausschlusses anderer Schockformen.

### Obstruktiver Schock

Diese Schockform ist die seltenste der Schockentitäten und ohne schnelle und zielgerichtete Therapie häufig tödlich, weshalb er bei der Differenzialdiagnose der akuten Kreislaufinsuffizienz keinesfalls übersehen werden darf. Der obstruktive Schock stellt eine ätiologisch heterogene Gruppe von akuten extrakardialen lebensbedrohlichen Störungen der Kreislauffunktion dar. Er entsteht durch eine mechanische Verlegung oder Kompression großer Gefäße oder des Herzens (z.B. Herzbeuteltamponade, Thromboembolie, Spannungspneumothorax) und ist pathophysiologisch eng mit konsekutiven kardialen Funktionsstörungen verbunden, jedoch muss v. a. aus ätiologisch-therapeutischer Sicht eine Abgrenzung zu den primär kardialen Störungen vorgenommen werden [11].

### Distributiver Schock

Aufgrund der Zulassung von Angiotensin-II für die Behandlung von septischem oder anderem distributivem Schock wird im Folgenden die Untergruppe „Distributiver Schock“ ausführlicher dargestellt.

Der distributive Schock wird auch als vasodilatatorischer Schock bezeichnet und stellt die häufigste Schockform dar, bei der es zu einer pathologischen Umverteilung des absoluten intravasalen Volumens kommt (siehe Abbildung 3-2) [9]. Die systemische Vasodilatation führt zu einer verminderten Durchblutung des Gehirns, des Herzens und der Nieren, was eine Schädigung der lebenswichtigen Organe zur Folge hat. Des Weiteren führt der distributive Schock auch zu einem Austritt von Flüssigkeit aus den Kapillaren in das umliegende Gewebe, was die Komplexität des klinischen Bildes verdeutlicht. Die häufigsten Ursachen für einen distributiven Schock in der Notaufnahme sind Sepsis und Anaphylaxie (siehe Abbildung 3-2) [9]. Liegt ein Fall von Trauma vor, sollte auch der neurogene Schock als Ursache in Betracht gezogen werden [12]. Sehr selten können ebenso eine Nebenniereninsuffizienz und das Kapillarlecksyndrom als Ursache vorkommen. Ebenfalls sollte als Auslöser eine Medikamentenüberdosierung oder -toxizität nicht vergessen werden.

**TABELLE 1**

**Relative Häufigkeiten der unterschiedlichen Schockformen**

Schockform	relative Häufigkeit (eigene Berechnung)	relative Häufigkeit (repräsentatives Literaturzitat)*
hypovolämischer Schock	27 %	16 %
distributiver Schock	59 %	66 %
	davon septisch 55 %, anaphylaktisch und neurogen 4 %	davon septisch 62 %, anaphylaktisch und neurogen 4 %
kardiogener Schock	13 %	16 %
obstruktiver Schock	1 %	2 %

\* Die eigenen Berechnungen beruhen auf einer Hochrechnung aus den verfügbaren oder geschätzten Zahlen zum Beispiel aus Registern (25).

Abbildung 3-2: Relative Häufigkeiten der unterschiedlichen Schockformen

Quelle: Standl et al. (2018) [9]

### Diagnostik des distributiven Schocks

Bei Patienten, die mit einem Schock in die Notaufnahme eingeliefert werden, ist die genaue Ätiologie oft unklar. Die primäre Untersuchung sollte mit einer Beurteilung der Atmung und des Kreislaufs begonnen werden, sowie ein adäquater intravenöser Zugang (IV) gelegt werden, um die Hämodynamik zu überwachen. Es sollten Anstrengungen unternommen werden, die Hämodynamik vor der Intubation des Patienten zu optimieren, um einen Herzstillstand zu vermeiden. Das EKG sollte schnell erstellt werden, um Arrhythmien oder Ischämien zu erkennen, die dem klinischen Bild eines distributiven Schocks ähneln. Röntgenaufnahmen des Brustkorbs sind nötig, um eine Pneumonie, Lungenödem oder einen Pneumothorax zu erkennen. Eine Ultraschalluntersuchung mittels RUSH (Rapid Ultrasound for Shock) ermöglicht eine schnelle Beurteilung der globalen Herzfunktion und des Flüssigkeitsstatus und hilft, eine Perikardtamponade, ein Lungenödem, einen Pneumothorax oder eine okkulte intraabdominale Blutung zu erkennen. Zudem sollte das komplette Spektrum an Laborwerten, einschließlich Laktat, Blut- und Urinkulturen sowie Blutgasen durchgeführt werden [12]. All diese Untersuchungen müssen unverzüglich stattfinden, um das Mortalitätsrisiko möglichst gering zu halten.

### SOFA-Score

Auf der Intensivstation wird bei Aufnahme sowie täglich der SOFA-Score zur prognostischen Dokumentation der Organdysfunktion erhoben (siehe Abbildung 3-3) [9, 13]. Es handelt sich um ein international anerkanntes Instrument zur Diagnose der Sepsis-assoziierten

Organdysfunktion und ist Teil der Sepsis-3-Definition [14, 15]. Der SOFA-Score wurde erstmals 1996 von Vincent et al. vorgestellt, mit dem Ziel den Grad der Organdysfunktion bei Patienten mit einer Sepsis abzuschätzen [16]. Heute zählt der SOFA-Score zu einem international anerkannten Messinstrument, um die Schwere und den Verlauf der Erkrankung bei Intensivpatienten, krankheitsübergreifend zu erfassen. Dies stimmt auch mit der Leitlinie der europäischen Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) überein, die den SOFA-Score bei Patienten mit Sepsis als eines der Instrumente empfiehlt, die geeignet sind, um die Krankheitsschwere beurteilen zu können [17]. Der SOFA-Score bildet das Versagen von Organen bzw. die Wiederherstellung der Organfunktion direkt ab, so dass einige Autoren ihn nicht nur als Surrogat betrachten, sondern ihn direkt zur Morbidität zuordnen [18].

Der SOFA-Score bewertet das respiratorische, hämatologische, kardiovaskuläre, hepatische, renale System, sowie das zentrale Nervensystem des Patienten. Jedem System wird ein Wert von 0 (normale Organfunktion) bis 4 (höchst abnorme Organfunktion) zugeordnet. Dementsprechend reicht der Gesamt-SOFA-Score von 0-24 Punkten (siehe Abbildung 3-3) [9]. Ursprünglich war der SOFA-Score nicht als prädiktives Modell gedacht. Es hat sich jedoch gezeigt, dass ein enger Zusammenhang zwischen Organfunktionsstörungen und dem Tod des Patienten besteht, wodurch er sich als Instrument zur Vorhersage der Mortalität eignet [13, 18-20]. Aus diesem Grund gab es erst kürzlich einen Konsens darüber, eine mit einer Infektion assoziierte Verschlechterung (Delta-SOFA) des SOFA-Scores um  $\geq 2$  Punkte für das jeweilige Organ als signifikante Schwelle zu definieren. Diese Veränderung bringt eine Steigerung des Mortalitätsrisikos auf über 10 % mit sich [21]. Dabei ist zu beachten, dass eine Änderung des SOFA-Scores, nicht der absolute Wert, für die Beurteilung maßgebend ist, da viele Patienten aufgrund schon bestehender akuter oder chronischer Begleiterkrankungen bereits Organdysfunktionen und einen erhöhten SOFA-Score aufweisen. Abhängig von den Ausgangsrisiken, haben Patienten mit einem SOFA-Score über zwei Punkte für das jeweilige Organ, ein 2- bis zu 25fach höheres Risiko zu versterben, als Patienten mit einem SOFA-Score unter zwei Punkten [15]. Karakike et al. haben kürzlich untersucht, inwieweit man den SOFA-Score als prognostischen Marker für die 28-Tage Mortalität bei Patienten mit einer Sepsis verwenden kann. Dafür wurden Daten aus zwei zuvor veröffentlichten, randomisiert, kontrollierten Studien untersucht. In die Analyse wurden nur Patienten mit Sepsis gemäß der aktuellen Sepsis-3 Definition eingeschlossen. Die Kriterien der aktuellen Sepsis-3 Definition wurden im Februar 2016 von der internationalen Arbeitsgruppe „European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)“ und der „Society of critical Care Medicine (SCCM)“ festgelegt. In der Studie wurden die SOFA-Scores an den Tagen 1,2,3,5,7,14 und 28 berechnet. Es zeigte sich, dass bei einer 25 %-igen Änderung die beste Vorhersage der Mortalität möglich war. Verbesserte sich der SOFA-Score um weniger als 25 %, war damit eine erhöhte Sterblichkeit verbunden. Ergebnis der Analyse war, dass die Veränderung des SOFA-Scores an Tag 7 ein nützlicher, früher prognostischer Marker für die 28-Tage-Mortalität ist. Außerdem wird die Änderung des SOFA-Scores neben der Mortalität als geeigneter Endpunkt in zukünftigen Sepsis-Studien bewertet [22].

Punkte	0	1	2	3	4
<b>Atmung</b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mmHg	≥400	<400	<300	<200 mit Beatmung	<100 mit Beatmung
<b>Gerinnung</b> Thrombozyten, x10 <sup>3</sup> /μl	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Leber</b> Bilirubin, mg/dl	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
<b>Herz-Kreislauf</b>	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamin <5 <sup>a</sup> ODER Dobuta- min	Dopamin 5–15 <sup>a</sup> ODER (N)Epi- nephtrin ≤0,1 <sup>a</sup>	Dopamin >15 <sup>a</sup> ODER (N)Epi- nephtrin >0,1 <sup>a</sup>
<b>ZNS</b> Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	6–9	<6
<b>Niere</b> Kreatinin, mg/dl	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	>5,0

Tab. 1 | SOFA-Score (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score) zur Beurteilung der sepsisbedingten Organdysfunktion. Eine Zunahme um mehr als 2 Punkte bedeutet eine Sepsis-Mortalität von bereits 10% [5].

### Abbildung 3-3: SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment Score)

Quelle: Ráppe et al. (2019) [23]

### APACHE-Score

Der Acute Physiology and Chronic health Evaluation (APACHE II) -Score eignet sich ebenfalls sowohl als ein Instrument für die Schweregradeinteilung, als auch für die Verlaufs- und Therapiebeurteilung von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock. Mit Hilfe dieses deskriptiven Scoring-Systems kann das Ausmaß der Organdysfunktion objektiv beurteilt werden, was klinisch von hoher Bedeutung ist. Der APACHE-Score wird seit 1985 in der Intensivmedizin als Instrument zur Prognose der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten unter intensivmedizinischer Therapie eingesetzt [24]. Der APACHE-Score ist in drei Kategorien eingeteilt, die verschiedene Daten erfassen:

- Acute Physiology Score (Körpertemperatur, MAP, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, arterieller pH-Wert, Serum-Natrium, Serum-Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Glasgow Coma Scale)
- Age Points (unterteilt in 5 Gruppen)
- Chronic Health Points (z.B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, COPD, immunsupprimierter Status)

Für die Erhebung des APACHE-Scores werden die erforderlichen Daten über einen Zeitraum von 24 Stunden gesammelt und der schlechteste Wert wird dann für die Berechnung des Scores

herangezogen. Das Score-System reicht von 0-71 Punkten, wobei ein steigender Score eng mit dem späteren Sterberisiko korreliert [25-27]. In der ATHOS-3-Studie wurden die Probanden nach ihrem APACHE-Score stratifiziert:  $\leq 30$ , 31-40 oder  $\geq 41$  Punkte. Zudem wurden Subgruppenanalysen mit dem Merkmal  $\leq 30$  und  $> 30$  Punkte durchgeführt, um indirekt die Krankheitsschwere abzubilden.

Mortality evaluated by acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score	
APACHE II score	Mortality
0-4	~4% death rate
5-9	~8% death rate
10-14	~15% death rate
15-19	~25% death rate
20-24	~40% death rate
25-29	~55% death rate
30-34	~75% death rate
>34	~85% death rate

Abbildung 3- 4: APACHE II Score und Mortalitätsrate

Quelle: Satoh et al. (2016) [27]

### Septischer Schock

Bei der Mehrzahl der Teilnehmer der ATHOS-3-Studie wurde ein septischer Schock diagnostiziert und bei weiteren Patienten lag eine entsprechende Verdachtsdiagnose vor. Diese Form von distributivem Schock als Folge einer Sepsis tritt aufgrund einer dysregulierten Immunantwort auf eine Infektion auf. Er wird im Rahmen der 3. Internationalen Konsensusdefinition von 2016 (Sepsis-3) als eine Verlaufsform der Sepsis mit einer deutlich erhöhten Mortalität definiert [15]. Aus Daten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) im Jahr 2019 lässt sich ebenfalls ableiten, dass der septische Schock als Unterform des distributiven Schocks mit insgesamt fast 50.000 Fällen die häufigste Haupt- als auch Nebendiagnose im Krankenhaus darstellt und auch am häufigsten intensivmedizinisch behandelt werden muss. Zudem zeigen Studien, dass die Krankenhaussterblichkeit bei einem septischen Schock mit nahezu 60 % sehr hoch ist und dass die Hauptursache nosokomiale Infektionen sind [3, 7, 28]. Hierbei sind die häufigsten Infektionen auf gram-negative und gram-positive Mikroorganismen zurückzuführen [14]

Der septische Schock führt zu einer systemischen Zytokinfreisetzung und einer daraus resultierenden Vasodilatation und Flüssigkeitsaustritt aus den Kapillaren. Des Weiteren können die entzündlichen Zytokine eine gewisse kardiale Dysfunktion, die sogenannte septische Kardiomyopathie, verursachen, die zum Schockzustand beitragen kann. Definitionsgemäß liegt ein septischer Schock vor, wenn bei gesicherter Sepsis trotz adäquater initialer Volumentherapie (30 ml/kg KG [Körpergewicht] in den ersten 3 Stunden nach Beginn der Volumensubstitution) die Hypotonie persistiert und somit Vasopressoren benötigt werden, um einen mittleren arteriellen Zieldruck (MAP, mean arterial pressure) von 65 mmHg

aufrechtzuerhalten [15]. Dabei werden die lebensbedrohlichen Organdysfunktionen anhand einer Zunahme des SOFA-Scores um  $\geq 2$  Punkte charakterisiert und quantifiziert.

### Auswirkungen des septischen Schocks auf die einzelnen Organsysteme

#### *Septische Kardiomyopathie*

Im Verlauf des septischen Schocks ist trotz adäquater Volumentherapie häufig ein Abfall des Herzzeitvolumens (HZV) aufgrund einer myokardialen Depression zu verzeichnen [23]. Bei über 40 % (12-85 %) der Patienten im septischen Schock sind die Troponinwerte erhöht, die nicht zwangsläufig auf eine zugrundeliegende koronare Herzkrankheit hindeuten. Diese Troponinerhöhungen können durch ein Missverhältnis zwischen koronarem Sauerstoffangebot und myokardialen Verbrauch im Rahmen der schockbedingten Hypotonie entstehen oder auch durch sepsisbedingte Störungen der myokardialen Mikrozirkulation und inflammatorische Prozesse.

#### *Septische Hepatopathie*

Die Leber übernimmt in der Sepsis vielfältige Aufgaben. Sie ist wichtig für die Erregerabwehr, indem sie direkt in der Blutbahn befindliche Bakterien ausfiltert. Des Weiteren ist sie der wichtigste Syntheseort für Glucose und Proteine, die der Regulation wichtiger metabolischer und immunologischer Prozesse dienen. Außerdem ist sie für die Synthese von Gerinnungsfaktoren, die bei einer septischen Koagulopathie verbraucht werden, sowie für die Entgiftung verantwortlich. Des Weiteren ist sie aufgrund einer gestörten Makrohämodynamik während der Sepsis durch Ischämien bedroht. Eine übermäßige Volumenbelastung und ein sich daraus entwickelndes Kompartmentsyndrom schaden der Mikroperfusion der Leber [29]. Dies zeigt sich neben einem Anstieg der Transaminasewerte auch in einem Anstieg der Cholestasewerte [30].

#### *Septische Enteropathie*

Auch der Gastrointestinal-Trakt spielt für die Aufrechterhaltung der Sepsis eine wichtige Rolle. Alle Strukturen des Darms werden durch die Sepsis in Mitleidenschaft gezogen und freigesetzte toxische Substanzen können den Verlauf der Sepsis negativ beeinflussen.

#### *Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)*

Zellbestandteile der Bakterien, wie z.B. Lipopolysaccharide aktivieren in der Sepsis die Gerinnungskaskade. Dies kann in der Bildung von Thromben resultieren, die zu einem beträchtlichen Endorganschaden führen [9].

### **Katecholamin-refraktäre Hypotonie**

Angiotensin-II ist für Patienten, die trotz der Gabe von Katecholaminen und Volumentherapie hypotensiv bleiben, indiziert. Hierbei spricht man auch von dem Zustand der Katecholamin-refraktären Hypotonie. Es gibt keine allgemeingültige Konsensusdefinition des refraktären

Schocks. Bei dem refraktären Schock handelt es sich um einen potenziell tödlichen Verlauf aufgrund kardiovaskulären Versagens, welcher durch eine unzureichende hämodynamische Reaktion auf hohe Dosen von vasoaktiven Medikamenten verursacht wird. Als Katecholamin-refraktäre Hypotonie wird definiert, wenn bei einem Patienten trotz adäquater Volumentherapie und Einsatz von Katecholaminen (Norepinephrin) der mittlere arterielle Blutdruck nicht stabilisiert werden kann (Zielwert 65-75 mmHg). Ungefähr 7 % der kritisch kranken Patienten entwickeln einen refraktären Schock, wobei die Kurzzeitmortalität bei mehr als 50 % liegt [31-33]. Es gibt keine konsistente Beziehung zwischen der Norepinephrin-äquivalenten Dosis und kurzfristiger Sterblichkeit bei Patienten mit refraktärem Schock, was bedeutet, dass die Überlebenschance schlecht ist, wenn sich ein refraktärer Schockzustand entwickelt hat, unabhängig von der Vasopressor-Dosis. Dies zeigt, wie hoch der Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patienten mit einem refraktären Schock ist.

#### Pathophysiologie des refraktären Schocks

Ein zentrales pathophysiologisches Merkmal des refraktären Schocks ist das Fehlen einer vaskulären Reaktion auf die Behandlung mit Katecholaminen (siehe Abbildung 3- 5) [34]. Eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Katecholamine und unkontrollierte Vasodilatation (Vasoplegie) können aufgrund von Veränderungen in der Rezeptorsignalübertragung, Stoffwechselstörungen und einer durch eine Verminderung von endogenen vasoaktiven Hormonen auftreten. Eine unkontrollierte Vasodilatation entsteht meistens durch die Wirkung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS), die dann übermäßige Mengen an vasodilatatorischem Stickstoffmonoxid (NO) produziert. NO führt zu einer Erhöhung des vaskulären Spiegels von Adenosinmonophosphat und zyklischem Guanosinmonophosphat, um eine Vasodilatation auszulösen [35, 36]. Des Weiteren verhindert die Aktivierung von Adenosin-3'-phosphat-sensitiven Kaliumkanälen in den glatten Gefäßmuskelzellen den für die Vasokonstriktion erforderlichen Kalziumeintritt [35]. Außerdem kann ein Mangel an endogenen vasoaktiven Hormonen, wie z.B. Cortisol, Vasopressin und Angiotensin-II sich zu Schockzuständen entwickeln und die vasopressorische Reaktionsfähigkeit weiter vermindern [37, 38]. Nicht alle Gefäßbetten sind im Schock erweitert, und mikrozirkulatorische Defekte, die Low- oder No-Flow-Zonen erzeugen, sind von Bereichen mit starker Vasodilatation und schnellem Fluss umgeben, was zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung des Gewebes führt [31]. Die Kombination aus pathologischer Vasodilatation und Vasokonstriktion durch vasopressorische Medikamente führt zu heterogenen Auswirkungen auf verschiedene pathophysiologische Mechanismen, die zum refraktären vasodilatatorischen Schock beitragen.

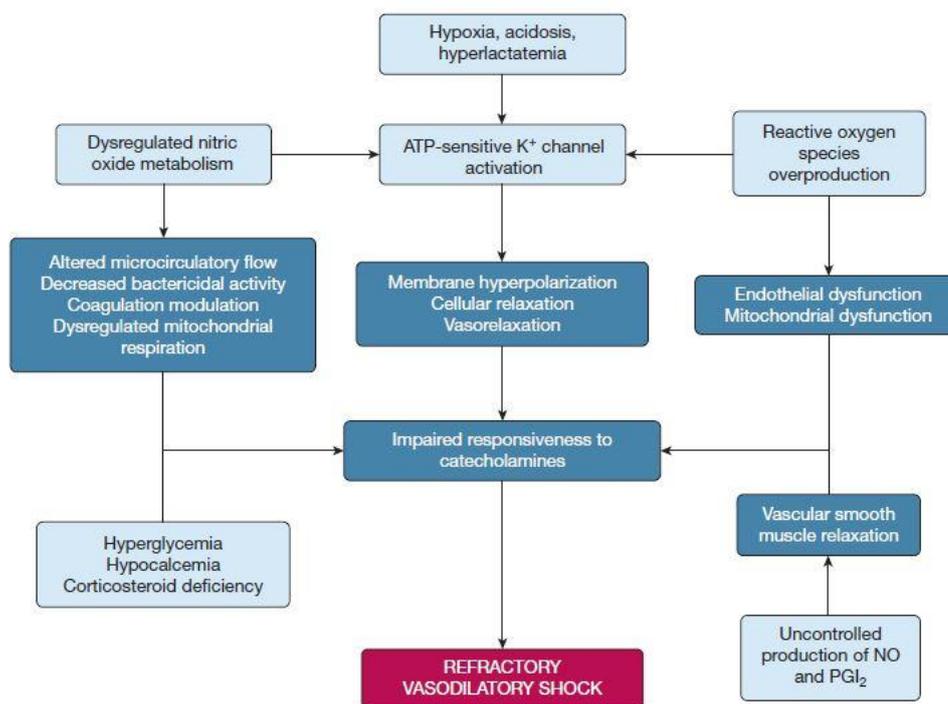


Figure 1 – Pathophysiologic mechanisms contributing to refractory vasodilatory shock. Light blue represents initial physiologic insults, dark blue represents shared pathophysiologic mechanisms, and red represents the end result. ATP = adenosine 5'-triphosphate; NO = nitric oxide; PGI<sub>2</sub> = prostacyclin.

### Abbildung 3- 5: Pathophysiologische Mechanismen, die zum refraktären vasodilatatorischen Schock beitragen

Hellblau = initiale physiologische Insulte; Dunkelblau = gemeinsame pathophysiologische Mechanismen; Rot = Endergebnis; ATP = Adenosintriphosphat; NO = Stickstoffmonoxid; PGI<sub>2</sub> = Prostazyklin

Quelle: Jentzer et al. (2018) [31]

### Derzeitige Diagnostik und Therapieoptionen zur Behandlung der Katecholamin-refraktären Hypotonie

Die Diagnostik des refraktären Schocks umfasst eine Kombination aus hämodynamischen (Herzrate, Blutdruck, Schlagvolumen, Herzzeitvolumen, Kontraktilität, Thoraxflüssigkeit, Pulswellenlaufzeit, Gefäßwiderstand), labortechnischen und bildgebenden Parametern. Dabei ist die arterielle Blutdruckmessung von entscheidender Bedeutung, um ein kontinuierliches hämodynamisches Monitoring zu gewährleisten. Sie ermöglicht wiederholte arterielle Blutabnahmen bzw. die Anfertigung von Blutgasanalysen und ist der Goldstandard für präzise Blutdruckmessungen [39]. Auch eine Therapie mit Breitspektrum Antibiotika wird erwogen, bis eine Sepsis ausgeschlossen werden kann [40]. Eine erhöhte Sauerstoffsättigung in den zentralen oder gemischten Venen und ein hohes Herzzeitvolumen weisen typischerweise auf einen vasodilatatorischen Schock hin. Ein niedriges Herzzeitvolumen und eine zentralvenöse oder gemischtvenöse Sauerstoffsättigung erfordern weitere Tests zur Differenzierung in hypovolämischen, kardiogenen oder obstruktiven Schock.

### Early Goal-Directed Therapy (EGDT)

Bei dem septischen Schock handelt es sich um einen zeitkritischen Notfall und eine verzögerte Therapie verschlechtert die Prognose erheblich [41, 42]. Aus diesem Grund wurde im Jahr 2001 ein Konzept zur Behandlung der schweren Sepsis und des septischen Schocks von Rivers et al. eingeführt [43]. Es beschreibt eine protokollbasierte und an festen Parametern orientierte Behandlungsstrategie für diese Patienten in der Notfalleinweisung. Die Zielparameter der EGDT sind der zentralvenöse Druck (ZVD), der mittlere arterielle Blutdruck (MAP), die Diurese sowie die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ( $S_{cvO_2}$ ) (siehe Modul 2). Dabei liegt der MAP, der erreicht werden soll, bei  $\geq 65$  mmHg. Dieser Zielwert findet sich ebenfalls in der aktuellen Version der deutschen Sepsis-Leitlinie wieder [14]. Die Erreichung definierter Werte für die Größen der EGDT führte innerhalb eines kritischen Zeitfensters von 6 h in der Studie von Rivers zu einer Absenkung der Krankenhaussterblichkeit. Das Konzept wurde anschließend in zwei randomisiert kontrollierten Studien untersucht, was zu einer Neubewertung dieser Behandlungsstrategie führte [44]. Als zentrale Elemente der initialen Therapie bleiben auch nach der Neubewertung die frühzeitige Diagnosestellung, der möglichst sofortige Beginn einer kalkulierten Antibiotikabehandlung mit Fokussanierung, die adäquate Volumentherapie zur hämodynamischen Stabilisierung sowie die engmaschige klinische Reevaluation der Kreislauffunktion (Abbildung 3- 6).

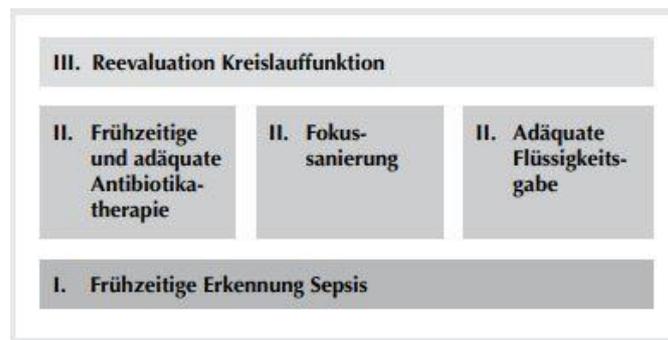


Abbildung 3- 6: Schlüsselemente der Sepsistherapie

Quelle: Huschak et al. (2015) [44]

### Hämodynamisches Monitoring

Die hämodynamische Stabilisierung bei Patienten mit refraktärem, distributivem Schock ist eines der wichtigsten Therapieziele, um die Gewebepfusion aufrecht zu erhalten und dadurch Organschäden zu vermeiden oder abzuschwächen. In einer aktuellen Empfehlung zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin wird darauf hingewiesen, dass ein individualisiertes, invasiv ausgerichtetes Monitoring für die Therapiesteuerung des Patienten ausgesprochen sinnvoll und sogar prognostisch relevant sein kann [45].

Ziele des hämodynamischen Monitorings sind:

- Diagnostik zur Klärung einer eingeschränkten Kreislaufsituation oder Gewebeoxygenierung aufgrund kardialer und extrakardialer Funktionseinschränkungen. Dies kann begründet sein in einem myokardialen Pumpversagen mit erniedrigtem Schlagvolumen unterschiedlichster Genese sowie dem Vorhandensein erheblicher zirkulatorischer Dysfunktionen (Dysregulation des Volumenhaushaltes, Sauerstoffangebots, -bedarfs und -verbrauchsverhältnisses, Multiorganversagen, Mikrozirkulationsstörungen),
- Steuerung der Therapie, um den optimalen Zeitpunkt therapeutischer Interventionen festzulegen, insbesondere im Management von kardialer Vor- und Nachlast sowie bei der Gabe vasoaktiver Substanzen (z. B. Katecholamine), und die Überprüfung der Effektivität dieser Maßnahmen,
- eine Überwachung von Risikopatienten zur Prävention von Komplikationen.

Für stabile Risikopatienten kommt im Wesentlichen das Basismonitoring zum Einsatz, wohingegen bei Sepsis und- Schockpatienten die Anwendung invasiver Monitoringverfahren indiziert ist und auch als sinnvoll erachtet wird [45]. Dazu zählt die invasive Blutdruckmessung, die eine direkte kontinuierliche Messung des Blutdrucks zur Kreislaufüberwachung und wiederholte Blutgasanalysen gewährleistet. Zudem wird bei Schockpatienten, die nicht adäquat auf die Initialtherapie mit Volumen und Vasopressoren ansprechen, eine invasive HZV-Messung empfohlen. Janssens et al. weisen ausdrücklich daraufhin, im Rahmen der EGDT bei therapierefraktären Fällen ein erweitertes Monitoring, in der HZV- und MAP-Messung kombiniert werden, durchzuführen [45, 46].

#### Volumentherapie zur Sicherung von Makroperfusion und Oxygenierung

Eine frühe und adäquate Volumentherapie benötigt der Patient, um die Makrohämodynamik zu optimieren und damit die Durchblutung der Organe sicherzustellen. Zusätzlich muss auf eine ausreichende Sauerstoffsättigung im Blut geachtet werden. In der aktuellen Sepsis-Leitlinie wird als optimale Menge des initial infundierten Volumens in den ersten Stunden eine Infusion von 30 ml/kg KG kristalloidem Volumens empfohlen [14]. Es gibt aber zunehmend Hinweise darauf, dass eine prospektive Volumenüberladung sich negativ auf die gesamte Organfunktion auswirkt [47-49]. So zeigten Marik et al. einen Anstieg der Mortalität septischer Patienten ab einer Plusbilanz von mehr als 5 Liter am ersten Tag der Sepsis [50].

Unbalancierte Lösungen, insbesondere „isotone“ Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) sollten aufgrund eines zu hohen Chloridgehaltes vermieden werden, da sie sich negativ auf die Nierenfunktion und den Säure-Basen-Haushalt auswirken. Es sollten Lösungen verwendet werden, die ein volatiles Puffersystem enthalten, welches im Chloridgehalt limitiert ist.

#### Antimikrobielle Therapie

Gemäß der aktuellen Sepsis-Leitlinie sollte eine Verabreichung von intravenösen Antiinfektiva so schnell wie möglich, idealerweise innerhalb einer Stunde, nach der Diagnose einer Sepsis

oder eines septischen Schocks erfolgen [14]. Jede Stunde Verzögerung in Bezug auf die Verabreichung geeigneter antimikrobieller Mittel ist mit einer signifikanten Zunahme der Mortalität verbunden [41, 51]. Die initiale Auswahl einer antimikrobiellen Therapie sollte breit genug angelegt sein, um alle wahrscheinlichen Pathogene abzudecken. Daher wird der Einsatz einer empirischen Breitspektrumtherapie mit einem Antibiotikum oder mehreren Antibiotika empfohlen. Dabei hängt die Auswahl der Therapie von der medizinischen Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Zustand und lokalen epidemiologischen Faktoren ab. Die häufigsten Pathogene, die einen septischen Schock verursachen, sind gram-negative Bakterien sowie gram-positive Mikroorganismen [14].

### Vasoaktive Therapie

Nachdem die Ursache feststeht und ein Ansprechen auf die Flüssigkeitstherapie erkennbar ist, sollte eine Optimierung der Therapie mittels Vasopressoren erfolgen, insbesondere wenn der Zielblutdruck von  $>65$  mmHg nicht erreicht wird [34]. Die Anwendung von vasoaktiven Substanzen zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines adäquaten MAP ist ein zentrales Ziel der Therapie bei refraktärem Schock, da eine unbehandelte oder anhaltende Hypotonie verheerende Organdysfunktionen zur Folge hat [14]. Dabei liegt der mittlere arterielle Zieldruck (MAP) für die Makroperfusion bei 65 mmHg [52]. In einer Vielzahl von Übersichtsarbeiten werden die physiologischen Effekte von Vasopressoren und einer kombinierten Auswahl von inotropen Medikamenten und Vasopressoren bei septischem Schock beschrieben [53-56].

In Europa werden gemäß der aktuellen Leitlinien am häufigsten als First-Line Therapie Katecholamine als Vasopressor, insbesondere Norepinephrin empfohlen [57-66]. Auch in Deutschland ist die Behandlung mit Norepinephrin mit seiner überwiegend  $\alpha_1$ -stimulierenden Wirkung der initiale Vasopressor (Abbildung 3 - 7) [14]. Die Stimulierung glattmuskulärer  $\alpha_1$ -Adrenozeptoren in Blutgefäßen führt zu einer durch eine Vasokonstriktion bedingte Blutdrucksteigerung. Im Vergleich zu Dopamin erhöht es den MAP aufgrund seiner vasokonstriktiven Wirkungen mit nur geringen Veränderungen der Herzfrequenz und einer geringeren Zunahme des Schlagvolumens. Norepinephrin besitzt neben der vasokonstriktiven Eigenschaft, wenn auch in weit geringerem Umfang im Vergleich zu Epinephrin, eine gewisse  $\beta$ -stimulierende und somit auch in dieser Situation nützliche leicht inotrope Wirkung. Der  $\beta_1$ -Adrenorezeptor ist hauptsächlich im Herz zu finden, wo er für die Erhöhung der Kontraktilität verantwortlich ist. Des Weiteren findet man ihn auch auf Nierenzellen, den juxtaglomerulären Zellen, wodurch seine Stimulation zur Reninausschüttung und somit zur Blutdrucksteigerung durch die Produktion von Angiotensin-II führt [67]. Seit Einführung der Leitlinien kam es nachweislich zu einer Verbesserung der Patientenergebnisse einschließlich einer Verringerung der Mortalität [68]. Trotzdem bleibt der septische Schock ein Zustand, der mit einer hohen Mortalitätsrate im Krankenhaus einhergeht [3].

Sollte die Behandlung mit Katecholaminen nicht ausreichend sein, kann das Peptidhormon Vasopressin eine weitere Behandlungsoption sein, dessen Einsatz auch in der Leitlinie neben Epinephrin empfohlen wird [14]. Vasopressin wirkt antidiuretisch und verengt in höheren Konzentrationen die Gefäße.

Es hat sich gezeigt, dass die Verwendung moderater Dosen mehrerer Vasopressoren mit komplementären Wirkmechanismen deren Toxizität herabsetzen bzw. vermeiden kann, weshalb der frühe Einsatz einer Kombinations-Vasopressor-Therapie bei einem schweren Schock angezeigt ist [37]. Auf Grundlage unterstützender Meta-Analysen empfehlen die Leitlinien der „Surviving Sepsis Campaign“ die Zugabe von Vasopressin oder Epinephrin für Patienten, die nur unzureichend auf eine Katecholamintherapie ansprechen [40]. Dopamin ist mit einer erhöhten Rate an Herzrhythmusstörungen assoziiert, weshalb der Einsatz für diese Patienten nicht empfohlen wird [14].

Eine inotrope Therapie ist bei Patienten im refraktären Schock, die aufgrund vorbestehender Komorbidität oder einer ausgeprägten septischen Kardiomyopathie auch ein verringertes HZV aufweisen, angezeigt. Die Verwendung von Dopamin ist aber umstritten und in der aktuellen Sepsis-Leitlinie wird geraten, auf die Verwendung von Dopamin zu verzichten. Begründet wird diese Empfehlung damit, dass in einer Vielzahl von Studien Dopamin im Vergleich zu Norepinephrin keine Vorteile hat. Es hat sich sogar gezeigt, dass der Einsatz von Dopamin das Risiko von Rhythmusstörungen erhöht [14]. Auch in der aktuellen Leitlinie der "Surviving Sepsis Campaign" ist Dopamin aufgrund des Risikos von Arrhythmien nur ausgewählten Patienten vorbehalten [40]. Dies gilt auch für das synthetische Katecholamin Dobutamin, das  $\beta_1$  -,  $\beta_2$  - und  $\alpha_1$  -adrenerge Rezeptoren stimuliert. Die größte Affinität übt Dobutamin an den myokardialen  $\beta_1$  -Rezeptoren aus. Aufgrund der  $\beta$ -Stimulation kann auch Dobutamin Tachykardien und Arrhythmien verursachen. Allerdings reduziert Dobutamin die Vor- und Nachlast effektiver als Dopamin. Im Gegensatz zu Dopamin kann Dobutamin die gastrale Mukosaperfusion sowie Nierenfunktion und Diurese, wahrscheinlich durch eine Erhöhung des HZV, verbessern [69]. Aufgrund der Gefahr von Arrhythmien sollte eine inotrope Therapie eine Einzelfallentscheidung bleiben und nur bei deutlich erniedrigtem HZV in Betracht gezogen werden.

Substanz/Rezeptor	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$
Epinephrin	+++	+++	+++	+++
Norepinephrin	+++	+++	++	+
Dobutamin	++	x	+++	++

Abbildung 3 - 7: Vasoaktive ( $\alpha$ -rezeptive) und inotrope ( $\beta$ -rezeptive) Substanzen zur Therapie der Sepsis

Quelle: Ráppe et al. (2019) [23]

Trotz zahlreicher, großer randomisiert kontrollierter Studien (RCTs) konnte bisher kein Vasopressor identifiziert werden, der Norepinephrin als Erstlinientherapie überlegen ist, um das Leben der Patienten zu retten [70-73]. Die Verwendung von Vasopressin wurde in großen

RCTs als Alternative oder Ergänzung zu Norepinephrin untersucht, bezogen auf die Mortalität konnte aber kein Vorteil gezeigt werden [74-76]. Dies zeigt, wie hoch der Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patienten mit refraktärem Schock ist.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

#### Schwächen der aktuellen Therapie bei refraktären Patienten

In den meisten Fällen stellt die Standardtherapie eine adäquate Behandlung der Patienten mit septischem Schock bereit.

Allerdings gibt es Patienten, bei denen sich der MAP weder durch die Gabe von Katecholaminen noch weiterer Vasopressoren in den Normbereich stabilisieren lässt. Ein dauerhaft niedriger MAP bedeutet allerdings für die Patienten eine dauerhafte Unterversorgung lebenswichtiger Organe, was zum Tod führen kann.

Bei der Katecholamin-refraktären Hypotonie handelt es sich trotz modernster notfall- und intensivmedizinischer Behandlungen um eine der schwersten Erkrankungen im Intensivbereich mit einer nach wie vor sehr hohen Sterblichkeit [31]. Die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit von Patienten mit distributivem Schock, die kaum oder nicht mehr auf die vasoaktive Therapie ansprechen, steigt mit der Anzahl konventioneller Vasopressoren oder deren Dosis. Brand et al. haben in einer Studie gezeigt, dass die Krankenhaussterblichkeit sogar auf über 90 % ansteigen kann, wenn die Patienten drei Vasopressoren oder 90 µg/min Noradrenalin-Äquivalenzdosis erhalten haben [77]. Selbst in niedrigen Dosen von 0,1 bzw. 20 µg/kg/min beträgt die Mortalität 65 % [34]. Diese Daten zeigen, wie gravierend die Katecholamin-resistente Hypotonie ist und dass sie bis heute eine der tödlichsten Diagnosen im stationären Bereich darstellt. Des Weiteren macht es deutlich, dass es in den letzten drei Jahrzehnten in diesem Bereich keine entscheidende Entwicklung gab und dem behandelnden Arzt nur zwei Vasopressor-Medikamentenklassen für die Therapie des vasodilatatorischen Schocks zur Verfügung standen. 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. Auch die daraus entstehenden Kosten sind eine enorme Belastung für die Gesundheitssysteme [78].

#### Toxizität von Norepinephrin und Vasopressin

Sowohl Katecholamine als auch Vasopressin haben enge therapeutische Fenster mit toxischen Effekten bei höheren Dosen, einschließlich kardialer und digitaler Ischämie mit Norepinephrin

und ebenfalls digitaler, sowie intestinaler Ischämie mit Vasopressin [79-81]. Eine Erhöhung der Norepinephrin-Dosis auf sehr hohe Werte ( $> 4$  mg/kg/min) setzt die Effektivität des Vasopressors herab und ist zudem durch seine exzessive  $\beta$ -adrenerge Stimulation mit einer erhöhten myokardialen Toxizität verbunden [82-84]. Des Weiteren verschlimmert die Gabe von Epinephrin die Hyperglykämie und Laktatazidose und prädisponiert zu Arrhythmien [72, 73].

Bei der Therapie mit Vasopressin ist es schwierig, Vasopressin so titrieren, dass der gewünschte MAP erreicht und aufrechterhalten wird. Zudem tritt die Wirkung erst verspätet mit einem Spitzeneffekt von 15 min ein (Vasostrikt Verschreibungsinformationen), was seine Anwendung erschwert und einen Vorteil der schnellen Wirkung von Angiotensin-II aufzeigt [85-87]. Nur 45 % der Patienten mit vasodilatatorischem Schock, die Vasopressin erhalten, zeigen eine Blutdruckreaktion, daher bleibt ein erheblicher ungedeckter Bedarf für Katecholamin-resistente Patienten, die auch resistent gegen Vasopressin sind [88].

### **Therapeutischer Bedarf bei Katecholamin – refraktären Patienten**

Das Anwendungsgebiet von Angiotensin-II beschreibt eine Population, die nicht auf Katecholamine anspricht. Auch die Gabe weiterer Vasopressoren führt bei diesen Patienten nicht dazu, den MAP zu erhöhen. Damit sind diese Patienten einer Belastung ausgesetzt, die mit einer hohen Sterblichkeit verbunden ist. Bislang gibt es keine therapeutische Option, Patienten in diesem Schockzustand zu helfen, um den Blutdruck wieder zu stabilisieren und gleichzeitig einer erhöhten Sterblichkeit vorzubeugen. Eine Studie von Fleischmann et al. verdeutlicht den aktuellen Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten, da die Sterblichkeitsrate bei septischem Schock mit 58,8 % nach wie vor sehr hoch und ebenfalls ein Anstieg der Fallzahlen in den letzten Jahren zu verzeichnen ist [3].

Angiotensin-II stellt eine Substanz dar, die als körpereigenes Hormon vielfältige regulatorische Auswirkungen auf das kardiovaskuläre und renale System ausübt. In der Notfallsituation des refraktären Schocks, hat Angiotensin-II bei ca. 2/3 der Patienten der pivotalen Studie zeigen können, dass sich der MAP wieder stabilisierte. Dies geschah bei 70 % der Studienteilnehmer sogar innerhalb der ersten 10 min [89]. In der Placebo-Population der optimierten Standardbehandlung stabilisierte sich der MAP hingegen nur bei einem Anteil von 22,6 %.

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

Somit besteht ein erheblich ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen Vasopressor-Therapien bei Patienten mit vasodilatatorischem Schock, die trotz Flüssigkeitszufuhr und aktueller Standard-Vasopressor-Therapie hypotensiv bleiben. Eine weitere Therapieoption, die den Blutdruck nach Versagen aller anderen Optionen effektiv und rasch anhebt und damit einhergehend Organschäden verhindert oder abschwächt und/oder toxische, unter Umständen sogar letale, Dosen der konventionellen Vasopressoren vermeidet, stellt nach 30 Jahren ohne wesentliche Verbesserungen in der medikamentösen Therapie einen erheblichen Fortschritt dar.

Dabei stellt die rasche Stabilisierung des Blutdrucks bei Patienten mit refraktärem Schock einen entscheidenden Vorteil dar, um die Überlebenschancen der Patienten auch auf lange Sicht signifikant zu verbessern.

Auch im Rahmen der wissenschaftlichen Beratung (EMA/CHMP/SAWP/581080/2017) wurde seitens der EMA anerkannt, dass ein Vasopressor mit einem anderen Wirkmechanismus im Vergleich zu den bestehenden Therapien eine wertvolle Ergänzung zu den bisher eingesetzten Medikamenten wäre, die zur Wiederherstellung eines angemessenen MAP bei diesen Patienten eingesetzt werden [90].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Angiotensin-II eine entscheidende Fortentwicklung in der Intensivmedizin darstellt, da es den Blutdruck schnell und signifikant gegenüber der Standardtherapie stabilisiert, wodurch die Überlebenschancen der Patienten deutlich verbessert wird. Dies zeigt sich an der 28-Tage-Mortalität, die in der pivotalen Studie durch Angiotensin-II gegenüber der optimierten Standardtherapie um 30 % reduziert werden konnte.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Angiotensin-II ist für die Behandlung von Hypotonie bei Erwachsenen mit septischem oder anderem distributivem Schock, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie, Gabe von Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren hypotensiv bleiben, zugelassen [1].

Wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben, setzt sich der distributive Schock aus dem septischen, anaphylaktischen und neurogenen Schock zusammen, wobei der septische Schock am häufigsten in der Notaufnahme vorkommt. 93 % der Patienten mit distributivem Schock müssen aufgrund eines septischen Schocks behandelt werden und nur 7 % leiden an einem anaphylaktischen oder neurogenen Schock (Abbildung 3-2) [9]. Der distributive Schock stellt ein erhebliches Problem für das öffentliche Gesundheitswesen dar und ist weltweit eine der häufigsten Ursachen für Krankenhauseinweisungen, Funktionsstörungen mehrerer Organsysteme und Mortalität [68]. Es gibt keine bestimmten demografischen Merkmale der Population, die einen distributiven Schock erleiden, insbesondere wenn die zugrunde liegende Ursache eine Sepsis ist. Demnach kann man auch die Risikofaktoren für die Entwicklung eines distributiven Schocks nicht verallgemeinern. Zu den Risikofaktoren für Infektionen, die eine schwere Sepsis auslösen können, gehören chronische Erkrankungen, wie COPD (chronic

obstructive pulmonary disease), onkologische Erkrankungen oder die Einnahme von Immunsuppressiva im Rahmen von Autoimmunerkrankungen.

Im Jahr 2017 wurden weltweit schätzungsweise 48,9 Millionen Fälle von Sepsis registriert, wovon 11,0 Millionen Sepsis-bedingte Todesfälle gemeldet wurden [91]. Auch in Deutschland sind schwere Sepsis und septischer Schock die dritthäufigste Todesursache im Krankenhaus [92]. Insgesamt erkranken etwa 300.000 Patienten pro Jahr an einer Sepsis [3, 9, 93, 94]. Die Prävalenz der Sepsis auf deutschen Intensivstationen wird auf 76–110/100.000 erwachsene Einwohner geschätzt.

Bei dem septischen Schock wird von einer Inzidenz von 40, beim anaphylaktischen Schock von 2-50 und beim seltenen neurogenen Schock von 0,01 pro 100.000 Personen ausgegangen [3, 95-100]. Anaphylaxie, wahrscheinlich die zweithäufigste Ätiologie des distributiven Schocks, kann in jedem Alter auftreten, unabhängig von der Vorgeschichte. Eine Nussallergie und eine Asthmaanamnese wurden als unabhängige Prädiktoren für die Sterblichkeit bei Patienten mit Anaphylaxie identifiziert, und bei der Überwachung dieser Untergruppen von Patienten sollte große Sorgfalt walten [12]. DRG-Daten des InEKs zeigen, dass der septische Schock in dem Indikationsgebiet von Angiotensin-II der häufigste Grund für die Behandlung auf der Intensivstation ist. Patienten mit einem anaphylaktischen Schock müssen nur selten intensivmedizinisch behandelt werden (siehe Tabelle 3-2).

Das Kompetenznetzwerk Sepsis (SEPNET) hat im Jahr 2003 damit begonnen, die Inzidenz der Sepsis in Deutschland auf Basis bestimmter Sepsiskriterien in einer Punktprävalenzstudie abzuschätzen [101]. Diese Erhebung war auf die Intensivstationen und Patienten mit schwerer Sepsis beschränkt, weshalb die Sepsisfälle ohne Organdysfunktion lediglich geschätzt wurden. Hierbei ergaben sich für das Jahr 2003 jährlich etwa 154.000 Sepsis- und circa 60.000 Todesfälle.

Im Jahr 2004 wurde das Diagnosis-Related-Groups (DRG)-System eingeführt. Hierbei handelt es sich um ein Fallpauschalensystem, in dem die Vergütung anhand definierter Fallgruppen erfolgt. Dadurch ist der Aufwand für die Behandlung und die dadurch resultierenden Kosten vergleichbar. Seit der Einführung des DRG-Systems melden die deutschen Krankenhäuser die Entlassungsdiagnosen als ICD-Kodierungen regelmäßig an das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Diese Daten werden vom Statistischen Bundesamt als sogenannte Fallpauschalen-bezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) zusammengefasst. Fleischmann et al. haben auf Basis dieser Statistik eine Untersuchung durchgeführt, um die Entwicklung der Fallzahlen der Sepsis und des septischen Schocks, sowie die Sterblichkeit für die Jahre 2007-2013 darzustellen [3]. Für diese Analyse wurden Daten vom statistischen Bundesamt nach § 21 Krankenhausentgeltgesetz (KhEntgG) erhobener DRG-Statistik verwendet. Es wurden für die Jahre zwischen 2007 und 2013 Haupt- und Nebendiagnosen aller hospitalisierten Patienten ausgewertet. In dieser Studie wurden 27 ICD-10-Codes für Sepsis verwendet, die mikrobiologisch basiert waren. Klinisch orientierte ICD-10-Codes für Sepsis und schwere Sepsis wurden 2007 eingeführt und erst 2010 wurde ein Code für den septischen Schock (R57.2) ergänzt. In den Vorjahren wurde die Diagnose „septischer Schock“ der „schweren Sepsis“ untergeordnet. Die Ergebnisse zeigen im Zeitraum 2007-2013 einen Anstieg

sowohl in der Gesamtzahl der Sepsisfälle von 200.535 auf 279.530 als auch in den Fallzahlen für den septischen Schock von 22.326 auf 33.815 Patienten, wovon 13.616 bzw. 19.891 Patienten verstorben sind (Abbildung 3- 8). Die Daten zeigen, dass die Sterblichkeitsrate bei septischem Schock mit 58,8 % sehr hoch ist und damit der ungedeckte Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten verdeutlicht wird. Als Gründe für den Anstieg der Patientenzahlen sieht Fleischmann et al. den demografischen Wandel, die Ausweitung invasiver und immunsupprimierender medizinischer Maßnahmen auf immer ältere Patienten und das gestiegene Problembewusstsein mit Auswirkung auf die DRG-Codierung.

<b>TABELLE 1</b>							
<b>Fallzahlen, Sterbefälle, Häufigkeits- und Sterblichkeitsraten von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock in Deutschland, 2007-2013<sup>1</sup></b>							
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Sepsis inklusiver schwere Sepsis und septischer Schock</b>							
Fälle	200 535	201 985	214 615	230 952	240 470	256 918	279 530
Todesfälle	54 169	54 829	56 992	61 068	61 243	63 419	67 849
adjustierte Rate/100 000 Einwohner	256	255	267	283	296	311	335
Krankenhaussterblichkeit (%)	27,0	27,1	26,6	26,4	25,5	24,7	24,3
<b>schwere Sepsis inkl. septischer Schock (R65.1!, R57.2<sup>2</sup>)</b>							
Fälle	53 722	62 374	71 642	87 973	96 558	105 130	115 421
Todesfälle	26 606	30 712	34 269	42 084	44 513	46 666	50 349
adjustierte Rate/100 000 Einwohner	69	79	89	107	119	127	138
Krankenhaussterblichkeit (%)	49,5	49,2	47,8	47,8	46,1	44,4	43,6
<b>septischer Schock (R57.2)</b>							
Fälle	–	–	–	22 326	27 151	30 688	33 815
Todesfälle	–	–	–	13 616	16 143	18 024	19 891
adjustierte Rate/100 000 Einwohner	–	–	–	27	33	37	40
Krankenhaussterblichkeit (%)	–	–	–	61,0	59,5	58,7	58,8

<sup>1</sup> standardisiert auf die Bevölkerungsstruktur 2010. DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes

<sup>2</sup> Bis 2009 schließt der Code für schwere Sepsis (R65.1!) auch die Fälle von septischem Schock mit ein. Mit der Einführung des Codes für septischen Schock (R57.2) im Jahr 2010 wurden beide getrennt ausgewiesen.

Abbildung 3- 8: Fallzahlen, Sterbefälle, Häufigkeits- und Sterblichkeitsraten von Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock in Deutschland, 2007-2013

Quelle: Fleischmann et al. (2016) [3]

Im Rahmen der sogenannten INSEP-Studie 2013 wurden Daten von 11.883 Patienten ausgewertet, um die Inzidenzdichte, die Punktprävalenz und das Outcome von schwerer Sepsis und septischem Schock auf deutschen Intensivstationen abzuschätzen. Hierbei wurde erstmalig die Inzidenzrate für neu aufgetretene schwere Sepsis/septischen Schock von 11,6 pro 1000 Intensivstationstagen angegeben [28]. Die Gesamtkrankenhaussterblichkeit lag für beide Patientenpopulationen bei 40,4 %. Die Klassifizierung der Patienten mit septischem Schock nach der neuen Sepsis-3-Definition zeigte eine Krankenhaussterblichkeit von 50,9 %. Als

Ursache für mehr als die Hälfte der Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock sind nosokomialen Infektionen identifiziert worden [102].

### Inzidenz und Sterblichkeit im internationalen Vergleich

In einer Studie von Bauer et al. wurde die Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock in Deutschland ermittelt und mit anderen Industrienationen verglichen [103]. Dafür wurden in einer systematischen Literaturrecherche alle zwischen 2009 und 2020 veröffentlichten Interventions- und Beobachtungsstudien aus den Datenbanken PubMed und Cochrane Library eingeschlossen. Die 30- und 90-Tages-Sterblichkeit bei Sepsis und septischem Schock wurde in einer Metaanalyse mittels des „Random-effects“-Modells berechnet. Insgesamt wurden 134 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Die 30-Tages-Sterblichkeit bei Sepsis betrug in Deutschland 22,67 % (95 %-KI: 15,30–30,04 %), in Europa (ohne Deutschland) 23,85 % (95 %-KI: 20,49–27,21 %) und in Nordamerika 19,58 % (95 %-KI: 14,03–25,14 %). Die 30-Tages-Sterblichkeit bei septischem Schock betrug 30,48 % (95 %-KI: 29,30–31,67 %), 34,57 % (95 %-KI: 33,51–35,64 %) bzw. 33,69 % (95 %-KI: 31,51–35,86 %). Die 90-Tages-Sterblichkeit bei septischem Schock betrug 38,78 % (95 %-KI: 32,70–44,86 %), 41,90 % (95 %-KI: 38,88–44,91 %) beziehungsweise 34,41 % (95 %-KI: 25,66–43,16 %) (Abbildung 3-9).

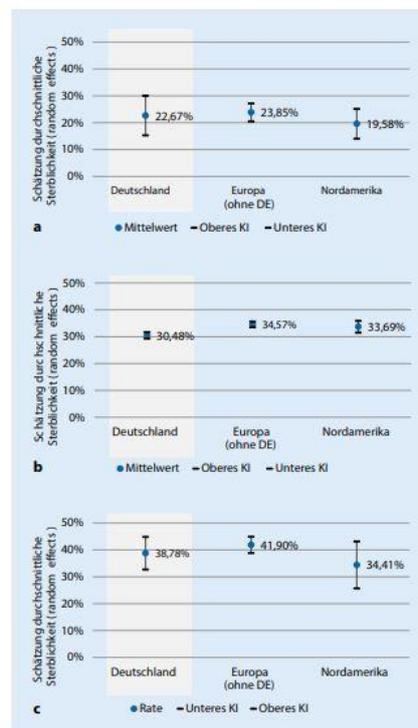


Abbildung 3-9: 30-Tages-Sterblichkeit bei Sepsis und 30-/90-Tages-Sterblichkeit bei septischem Schock je Region

Quelle: Bauer et al. (2021) [103]

a: Sepsis – 30-Tages-Sterblichkeit, b: septischer Schock – 30-Tages-Sterblichkeit, c: septischer Schock – 90-Tages-Sterblichkeit

Zusammenfassend zeigen alle Studien, dass die Mortalität bei septischem Schock sehr hoch ist und ein wesentlicher Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten in dieser Notfallsituation, in der der Patient schnellstmöglich stabilisiert werden muss, besteht.

### Berechnung der Prävalenz und der Fallzahlen im Anwendungsgebiet von Angiotensin-II

Für die Schätzung der Patienten, die für eine Behandlung mit Angiotensin-II in Frage kommen, wurden DRG-Daten des InEK gem. § 21 KHEntgG von 2019-2020 verwendet [104]. Die Nutzung der Krankenhausentlassungsdiagnosen ermöglicht es, deutschlandweit Daten zur Epidemiologie des distributiven Schocks, der auf der Intensivstation behandelt werden musste, darzustellen. Die Diagnosen, die für die Behandlung mit Angiotensin-II relevant sind, sind in nachstehender Tabelle dargestellt. Sie wurden aufgrund des in der Fachinformation angegebenen Indikationsgebietes gewählt und anhand der ICD-10-GM-2021 Systematik für die Abbildung der Population dargestellt [105].

Tabelle 3-1: Diagnosen/ICD-10-Codes, die der Indikation von Angiotensin-II entsprechen

ICD-10-Code	Diagnose
R57.2	Septischer Schock
R57.8	Sonstige Formen des Schocks
R57.9	Schock, nicht näher bezeichnet
T78.0	Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit
T78.2	Anaphylaktischer Schock, nicht näher bezeichnet
T80.5	Anaphylaktischer Schock durch Serum
T88.6	Anaphylaktischer Schock als unerwünschte Nebenwirkung eines indikationsgerechten Arzneimittels oder einer indikationsgerechten Droge bei ordnungsgemäßer Verabreichung
Quelle: ICD-10-Code [105]	

Für die Prävalenzberechnung wird der DRG-Datenbrowser 2019 des InEKs verwendet. Er enthält zu Vergleichszwecken die Daten gem. § 21 KHEntgG aus dem Entgeltbereich „DRG“ für das Datenjahr 2019, gruppiert nach dem aG-DRG-System 2020.

Der Datenselektion wurden die Hauptdiagnosen und Nebendiagnosen, die für die Behandlung mit Angiotensin-II in Frage kommen, zugrunde gelegt. Des Weiteren wurde eine Einschränkung, was das Alter betrifft, vorgenommen und entsprechend der Zulassung nur erwachsene Patienten miteinbezogen. Zudem ist es möglich, die Auswahl im DRG-Datenbrowser auf Intensivfälle zu beschränken. Diese umfassen Patienten, die verschiedene intensivmedizinische Prozeduren erhalten haben und demnach codiert werden.

Für eine weitere Eingrenzung der Population, die für eine Behandlung mit Angiotensin-II geeignet sind, wurde der OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) -Code 8-932 verwendet, der für das Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes, steht. Bei dem OPS-Code handelt es sich um eine amtliche

Klassifikation zum Verschlüsseln von Operationen, Prozeduren und allgemein medizinischen Maßnahmen.

#### Arterielle Blutdruckmessung und OPS Code 8-932

In der Intensiv- und Notfallmedizin ist die Verwendung der invasiven Blutdruckmessung bei hämodynamisch instabilen Patienten zur umfassenden kontinuierlichen Herz-Kreislaufüberwachung unstrittiger Goldstandard [31, 39]. Auch in den aktuellen Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin wird ausdrücklich für Schockpatienten die invasive Blutdruckmessung empfohlen, da bei diesen Patienten erhebliche Limitationen der Signalqualität bestehen [45]. Sie gilt als sicherste Methode zur Überwachung von kritisch kranken Patienten. Des Weiteren ermöglicht sie wiederholte arterielle Blutabnahmen bzw. die Anfertigung von Blutgasanalysen. Die Indikation zur Anlage einer invasiven Blutdruckmessung besteht bei Patienten, die kritisch krank sind, wie z.B. bei einer schweren Sepsis, bei septischem Schock und anderen Schockzuständen. Da die Therapie mit Angiotensin-II genau bei diesen Patienten angezeigt ist, wird bei der Auswertung der Daten des InEKs der Operationen- und Prozeduren Schlüssel (OPS Code) 8-932 als Einschlusskriterium verwendet. Dieser Code umfasst das Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes. Zudem ist die Messung des zentralen Venendruckes, sowie der Einsatz der Pulswellenkonturenanalyse und der Pulsdruckgasanalyse zur Bestimmung des Herzzeitvolumens, möglich [105]. Der Code ist nur bei intensivmedizinisch versorgten Patienten anzugeben, weshalb er für die Berechnung der Patientenzahlen, die für Angiotensin-II in Frage kommen, gut geeignet ist. Die Durchführung des invasiven hämodynamischen Monitorings ist ebenfalls in aktuellen Empfehlungen zur optimalen Versorgung von Schockpatienten beschrieben [45]. Der Code 8-932 beinhaltet zudem das kontinuierliche EKG-Monitoring, das Monitoring des Blutdruckes, die Messung von Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung und sonstigen Vitalparametern sowie die Bilanzierung.

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Angiotensin-II in Frage kommen, wurden verschiedenen Selektionskriterien untersucht. Alle Annahmen beruhen auf den Diagnosen, die in Tabelle 3-1 aufgeführt sind. Sie werden einmal als Haupt- und einmal als Nebendiagnose, sowie zusammen ausgewertet. Hinzu kommen folgende weitere Kriterien:

- erwachsene Patienten  $\geq$  18 Jahre
- alle Intensivfälle
- 8-932 als Prozedur (Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes)

Insgesamt wurden im Jahr 2019 in Deutschland nach den § 21 Daten des InEK 12.077 Patienten mit den Hauptdiagnosen R57.2, R57.8, R57.9, T78.9, T78.2, T80.5 und T88.6 sowie 72.276 Patienten mit diesen Nebendiagnosen stationär behandelt. Davon waren 9.595 bzw. 70.728 erwachsene Patienten. Wählt man anschließend noch die Fälle aus, die intensivmedizinisch behandelt worden sind, so kommt man auf eine Zahl von 2.515 bzw. 52.600 Patienten. Da es

sich bei der Patientenpopulation, die für Angiotensin-II in Frage kommt, um Patienten mit einem schweren distributiven Schock handelt, wird davon ausgegangen, dass diese invasiv überwacht werden müssen. Dies bedeutet, dass bei diesen Patienten der arterielle Blutdruck und der zentrale Venendruck invasiv gemessen werden. Aus diesem Grund wird als weiteres Selektionskriterium die Prozedur 8-932 (Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes) mit in die Berechnung einbezogen. Dies führt zu einer Anzahl von 55 erwachsenen Patienten, die mit der Hauptdiagnose und 5.785 Patienten, die mit der Nebendiagnose „distributiver Schock“ behandelt wurden (Tabelle 3-2).

Des Weiteren zeigen die Daten, dass im Jahr 2019 die meisten Schock-Patienten (ca. 50.000) mit einem septischen Schocks im Krankenhaus behandelt werden mussten. 11.585 Patienten wurden in Folge von sonstigen Formen des Schocks, 8.866 wegen eines anaphylaktischen Schocks, 6.285 wegen eines Schocks, der nicht näher bezeichnet werden konnte und 3.077 wegen eines anaphylaktischen Schocks aufgrund von Nahrungsmittelunverträglichkeit behandelt. 5.565 erlitten einen anaphylaktischen Schock als unerwünschte Nebenwirkung eines indikationsgerechten Arzneimittels. 308 Patienten wurden wegen eines anaphylaktischen Schocks durch Serum im Krankenhaus behandelt. Legt man diesen Werten die bereits beschriebenen Selektionskriterien zugrunde, die die Patientenpopulation von Angiotensin-II umschreiben, so kommt man beim septischen Schock (R57.2) auf 5.309 Patienten. Der Code R57.8 umfasst 460 und der Code R57.9 112 Patienten. Betrachtet man die Patienten mit anaphylaktischen Schockformen, so ergeben sich 22 (T78.2), 10 (T80.5) und 35 (T88.6) Patienten.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

	Hauptdiagnose (Anzahl der Fälle)	Nebendiagnose (Anzahl der Fälle)	Gesamt (Anzahl der Fälle)	Anteil Non-Responder von 77,4% (ATHOS-3-Studie)
<b>R57.2 Septischer Schock</b>				
Gesamt	1.044	48.599	49.643	38.424
≥ 18 Jahre	986	48.197	49.183	38.068
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt	649	39.555	40.204	31.118
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt und Prozedur 8-932	45	5.264	5.309	4.109
<b>R57.8 Sonstige Formen des Schocks</b>				
Gesamt	245	11.340	11.585	8.967
≥ 18 Jahre	242	11.216	11.458	8.868
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt	123	8.009	8.132	6.294
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt und	- <sup>a</sup>	460	460	356

Prozedur 8-932				
<b>R57.9 Schock, nicht näher bezeichnet</b>				
Gesamt	276	6.009	6.285	4.865
≥ 18 Jahre	263	5.812	6.075	4.702
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt	55	3.322	3.377	2.614
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt und Prozedur 8-932	- <sup>a</sup>	112	112	87
<b>T78.0 Anaphylaktischer Schock durch Nahrungsmittelunverträglichkeit</b>				
Gesamt	2.480	597	3.077	2.382
≥ 18 Jahre	1.263	370	1.633	1.264
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt	236	97	333	258
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt und Prozedur 8-932	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
<b>T78.2 Anaphylaktischer Schock, nicht näher bezeichnet</b>				
Gesamt	6.081	2.785	8.866	6.862
≥ 18 Jahre	5.018	2.383	7.401	5.728
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt	1.031	761	1.792	1.387
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt und Prozedur 8-932	- <sup>a</sup>	22	22	17
<b>T80.5 Anaphylaktischer Schock durch Serum</b>				
Gesamt	97	211	308	238
≥ 18 Jahre	80	189	269	208
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt	15	99	114	88
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt und Prozedur 8-932		10	10	8
<b>T88.6 Anaphylaktischer Schock als unerwünschte Nebenwirkung eines indikationsgerechten Arzneimittels oder einer indikationsgerechten Droge bei ordnungsgemäßer Verabreichung</b>				
Gesamt	1.894	3.671	5.565	4.307
≥ 18 Jahre	1.743	3.381	5.124	3.966
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt	406	1.573	1.979	1.532
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt und Prozedur 8-932	- <sup>a</sup>	35	35	27
<b>Alle ICD-10-Codes (R57.2, R57.8, R57.9, T78.0, T78.2, T80.5, T88.6)</b>				

Gesamt	12.077	72.276	84.353	65.289
≥ 18 Jahre	9.595	70.728	80.323	62.170
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt	2.515	52.600	55.115	42.659
≥ 18 Jahre und Intensivaufenthalt und Prozedur 8-932	55	5.785	5.840	4.520
a: Zu diesen Filtereinstellungen wurden zu wenige Fälle in der Datenbank gefunden (<10). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

### Berechnung des Anteils mit refraktärem Schock

Für die Berechnung der Patientenzahl, die für die Behandlung mit Angiotensin-II in Frage kommen, wird der Anteil der Patienten aus der Placebo-Gruppe der ATHOS-3-Studie verwendet, die nach 3 Stunden nicht den erforderlichen Zielblutdruck erreicht haben. Es handelt sich hierbei um Patienten, die eine „optimierte Standardtherapie“ in Form von einer antimikrobiellen Therapie, Volumensubstitution, Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren erhalten haben. Erreichen diese Patienten nicht den MAP von 65 mmHg, kommen sie für eine Behandlung mit Angiotensin-II in Frage, um den nötigen Zieldruck zu erreichen und aufrechtzuerhalten. In der ATHOS-3-Studie haben in der Population, die mindestens 2 Vasopressoren erhalten haben und somit gemäß einer optimierten Standardtherapie behandelt wurden, nur 22,6 % in der Placebo-Gruppe den Ziel-MAP erreicht. Hingegen konnte der MAP in 77,4 % der Fälle nicht erreicht werden Tabelle 3-3.

Tabelle 3-3: Anteil Responder und Non-Responder in der ATHOS-3-Studie

	<b>Placebo</b>	<b>LJPC-501</b>	<b>Gesamt</b>
Anzahl an Patienten	115	114	229
Responder	26 (22,6 %)	76 (66,7 %)	102 (44,5 %)
Non-Responder	89 (77,4 %)	38 (33,3 %)	127 (55,5 %)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: Zusatzanalysen [106]			

Dieser prozentuale Anteil wird für die Berechnung der Anzahl an Patienten bezogen auf die Fälle, die entsprechend der Diagnose, mit der Prozedur 8-932 und intensivmedizinisch behandelt wurden, herangezogen. Demnach ergeben sich für den septischen Schock 4.109, für sonstige Formen des Schocks und nicht näher bezeichneten Schock 356 bzw. 87 Patienten. Bei Patienten mit anaphylaktischen Schockformen zählen ca. 52 Patienten zur Zielpopulation. Insgesamt ergibt sich eine Anzahl von 4.520 Patienten, die für die Behandlung mit Angiotensin-II geeignet sind (siehe Tabelle 3-2). Im Jahr 2019 lag die Bevölkerungszahl in Deutschland bei 83.203.000 Einwohner, wobei 69.558.000 ≥ 18 Jahre waren. Daraus lässt sich eine Inzidenzrate bezogen auf 100.000 erwachsene Einwohner in Deutschland von 6,5 berechnen.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### Berechnung der Inzidenz mittels vorausberechneten Bevölkerungsstand gemäß Statistischen Bundesamt

Geht man davon aus, dass sich die Inzidenzrate innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht verändert und legt den vorausberechneten Bevölkerungsstand (nach Modell BEV-VARIANTE-001) zu Grunde, verändert sich die Anzahl an Patienten nur minimal. Das Modell geht von einer moderaten Steigerung der Geburtenrate und der Lebenserwartung sowie einem geringen Wanderungssaldo aus [107]. Zudem beruht die Berechnung auf der Bevölkerung  $\geq 18$  Jahre. Demnach werden für das Jahr 2025 eine Patientenzahl von 4.521 geschätzt (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz-Schätzung: Distributiver Schock  $\geq 18$  Jahre 2020-2025

	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Angenommener Bevölkerungsstand zum Ende des Jahres<sup>1</sup></b>	83.365.000	83.494.000	83.591.000	83.654.000	83.681.000	83.672.000
<b>Bevölkerung <math>\geq 18</math> Jahre</b>	69.637.000	69.679.000	69.705.000	69.686.000	69.634.000	69.575.000
<b>Inzidenzrate</b>	6,5/100.000	6,5/100.000	6,5/100.000	6,5/100.000	6,5/100.000	6,5/100.000
<b>Patienten</b>	4.525	4.528	4.530	4.528	4.525	4.521

<sup>1</sup> herangezogenes Modell zur Bevölkerungsvorausberechnung BEV-VARIANTE-001 [107]. Dieses Modell beruht auf der Annahme einer moderaten Steigerung der Geburtenzahl und Lebenserwartung und einem niedrigen Wanderungssaldo.

### Berechnung der Inzidenz anhand der Fallzahlen von Patienten mit septischem Schock im Krankenhaus

Für die Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz wird eine Studie von Fleischmann et al. herangezogen [3]. In dieser Studie erfolgte eine Auswertung der deutschlandweiten Fallpauschalen-bezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) von 2007-2013 zur Erhebung der in Deutschland im Krankenhaus behandelten Sepsisfälle und Krankenhausletalität. Die Daten eignen sich für die Berechnung und Übertragung auf die geschätzten Patientenzahlen von Angiotensin-II, da der septische Schock die häufigste Form des distributiven Schocks darstellt und nur ein geringer Teil der Patienten andere Formen des distributiven Schocks erleiden (siehe vorheriger Abschnitt).

Es wurden die Haupt- und Nebendiagnosen aller hospitalisierten Patienten ausgewertet. Die Ergebnisse der Studie zeigen eine deutliche Zunahme von 22.326 Fällen im Jahr 2010, 27.151 Fällen im Jahr 2011 und 30.688 Fällen im Jahr 2012 auf 33.815 Fälle im Jahr 2013. Dies

entspricht einer adjustierten Rate pro 100.000 Einwohner von 40 im Jahr 2013. Dies führt ebenso zu einem Anstieg an Todesfällen von 13.616 auf 19.891. Daraus lässt sich eine lineare Regression berechnen, mit der man die Fälle in den kommenden Jahren abschätzen kann (Abbildung 3- 10). Diese liegt im Jahr 2019 bei 56.998 Patienten. Vergleicht man diese Anzahl an Patienten mit den Daten des InEKs von 2019 von 49.643 Patienten mit septischem Schock, zeigt sich eine ähnliche Entwicklung (Tabelle 3-2). Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei der Auswertung der Daten des InEKs nur erwachsene Patienten miteingeschlossen wurden, was in der Studie von Fleischmann et al. nicht der Fall war.

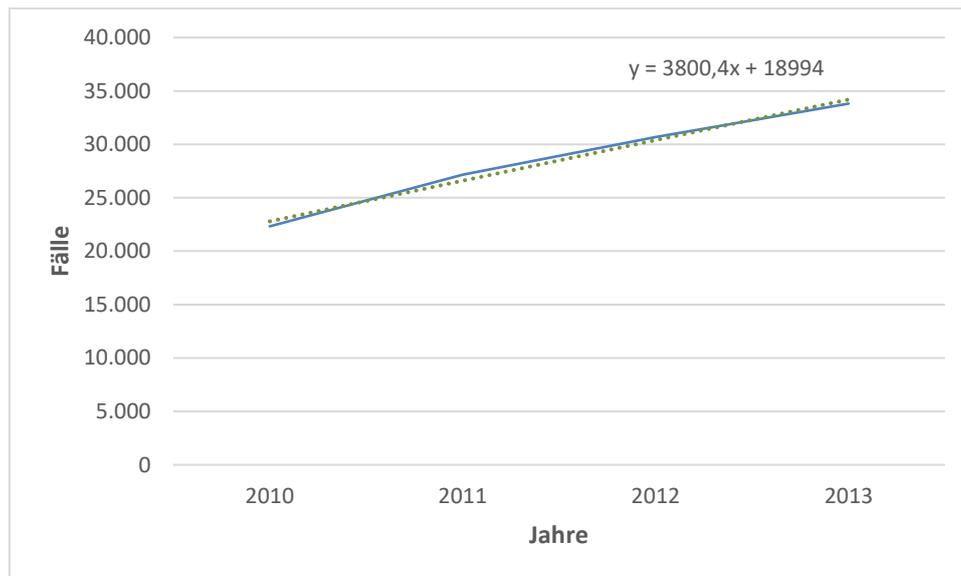


Abbildung 3- 10: Inzidenz des Septischen Schocks (R57.2) – Fallzahlen in Deutschland (2010 – 2013)

Quelle: Fleischmann et al. (2016) [3]

Geht man davon aus, dass sich die Bevölkerungsentwicklung sowie die Veränderung der Altersstruktur in den kommenden Jahren entsprechend der Entwicklung in der Vergangenheit seit 2010 entwickelt, wird es im Jahr 2025 79.800 Fälle mit septischem Schock geben. Bezieht man, wie bereits zuvor beschrieben, den Anteil von 9,11 % an Patienten mit Intensivaufenthalt und mit invasivem Monitoring mit ein, ergibt sich eine Anzahl von 7.270 Patienten, die im Jahr 2025 für die Behandlung mit Angiotensin-II in Frage kommen. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei dieser Anzahl um eine Unterschätzung handelt, da nur die Diagnose septischer Schock betrachtet wurde.

Tabelle 3-5: Inzidenz Schätzung mittels linearer Regression

Jahr	Fälle mit ICD-10-Code R57.2 (nach Fleischmann et al.)	Anteil mit Intensivaufenthalt und invasivem Monitoring (9,11 %)
2010	22.326	2.034
2011	27.151	2.473
2012	30.688	2.796
2013	33.815	3.081
2014	37.996	3.461
2015	41.796	3.808
2016	45.596	4.154
2017	49.397	4.500
2018	53.198	4.846
2019	56.998	5.193
2020	60.798	5.539
2021	64.599	5.885
2022	68.399	6.231
2023	72.200	6.577
2024	76.000	6.924
2025	79.800	7.270
Quelle: Fleischmann et al. [3]		

Legt man beide Berechnungsmodelle für die Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz zu Grunde, lässt sich eine Prävalenzspanne von 4.521 – 7.270 Patienten für das Jahr 2025 berechnen.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Quelle: Paion Deutschland GmbH (2021) [108]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®)	4.520	3.987

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Gemäß Fachinformation beinhaltet die Zielpopulation von Angiotensin-II erwachsene Patienten mit septischem oder anderem distributivem Schock, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie, Gabe von Katecholaminen und anderen verfügbaren Vasopressoren hypotensiv bleiben [1]. Um die Größe dieser Zielpopulation zu bestimmen, wurden DRG-Daten des InEK gem. § 21 KHEntgG von 2019-2020 verwendet. Dabei wurden die ICD-10-Codes R57.2, R57.8, R57.9, T78.0, T78.2, T80.5 und T88.6 sowohl als Haupt- als auch als Nebendiagnose verwendet, um die Zielpopulation bestmöglich abzubilden. Zusätzlich wurde die Population auf Erwachsene, die auf der Intensivstation behandelt wurden, beschränkt. Als weiteres Selektionskriterium wurden Patienten gewählt, bei denen eine invasive Messung des arteriellen Blutdrucks und des zentralen Venendrucks durchgeführt wurde. Um den Anteil der Patienten mit refraktärer Hypotonie zu berechnen, wurde der prozentuale Anteil an Patienten in der Placebo-Gruppe aus der ATHOS-3-Studie zu Grunde gelegt, die nicht auf die Behandlung mit der optimierten Standardtherapie angesprochen haben. Dieser lag bei 77,4 %. Letztendlich wird die daraus resultierende Zahl von 4.520 Patienten auf die Patienten in der GKV hochgerechnet. Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland im Jahr 2020 (Stichtag 31. Juli 2020) im Durchschnitt rund 88,2 % der Bevölkerung (83.157.201 Mio.) in der GKV versichert (73.357.859 Mio.) [109, 110] (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Herleitung der Prävalenz und Anteil der Patienten in der Zielpopulation

Nr.	Item	Fallzahl	Quelle
1	Fallzahl R57.2, R57.8, R57.9, T78.0, T78.2, T80.5, T88.6 (InEK)	84.353	InEK [104]
2	Patienten $\geq$ 18 Jahre	80.323	InEK [104]
3	Patienten $\geq$ 18 Jahre und Intensivaufenthalt	42.659	InEK [104]
4	$\geq$ 18 Jahre und Intensivaufenthalt und Prozedur 8-932	5.840	InEK [104]
5	Anteil Non-Responder von 77,4 % (ATHOS-3-Studie)	4.520	G-BA Zusatzanalysen [106]
6	Anteil Versicherte in der GKV (88,2 %)	3.987	Bundesministerium für Gesundheit [109]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®)	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	erheblich	3.987

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation wurde, wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, berechnet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde auf Basis der Ergebnisse der ATHOS-3-Studie bewertet (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4).

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Informationsbeschaffung erfolgte mittels einer nicht systematischen Literaturrecherche in der Datenbank PubMed (Medline) und Cochrane sowie einer Handrecherche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten. Außerdem wurden öffentlich zugängliche Quellen herangezogen, welche die vom InEK zur Verfügung gestellten Daten und öffentliche Berichte des Bundesministeriums für Gesundheit einschließt.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. European Medicines Agency, Fachinformation - Giapreza. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_en.pdf), [Aufgerufen am: 29.06.2021]. 2021
2. Wacker, D. A., Winters, M. E. Shock. Emerg Med Clin North Am 2014; 32(4): 747-58.
3. Fleischmann, C., Thomas-Rueddel, D. O., Hartmann, M., Hartog, C. S., Welte, T. et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis. Dtsch Arztebl Int 2016; 113(10): 159-66.
4. Polat, G., Ugan, R. A., Cadirci, E., Halici, Z. Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. Eurasian J Med 2017; 49(1): 53-58.
5. Menche N., Renz-Polster H., Richter M. , Sofortmaßnahmen in der Pflege. URL: [https://shop.elsevier.de/media/blfa\\_files/Elsevier\\_PflegeHeute\\_6-Aufl\\_Kapitel15\\_Sofortmassnahmen-in-der-Pflege.pdf](https://shop.elsevier.de/media/blfa_files/Elsevier_PflegeHeute_6-Aufl_Kapitel15_Sofortmassnahmen-in-der-Pflege.pdf), [Aufgerufen am: 04.05.2021]. 2014
6. Gauer R.L., Early Recognition and Management of Sepsis in Adults: The First Six Hours. URL: <https://www.aafp.org/afp/2013/0701/afp20130701p44.pdf>, [Aufgerufen am: 04.05.2021]. 2013
7. Richter, D. C., Heininger, A., Brenner, T., Hochreiter, M., Bernhard, M. et al. [Bacterial sepsis : Diagnostics and calculated antibiotic therapy]. Anaesthesist 2017; 66(10): 737-761.
8. Haseer Koya, H., Paul, M. Shock. StatPearls. Treasure Island (FL). 2020.
9. Standl, T., Annecke, T., Cascorbi, I., Heller, A. R., Sabashnikov, A. et al. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. Dtsch Arztebl Int 2018; 115(45): 757-768.
10. Larsen R., Herzinsuffizienz und kardiogener Schock [Aufgerufen am: 16.02.2021]. 2016
11. Pich, H., Heller, A. R. [Obstructive shock]. Anaesthesist 2015; 64(5): 403-19.
12. Smith, N., Lopez, R. A., Silberman, M. Distributive Shock. StatPearls. Treasure Island (FL). 2020.

13. Raith, E. P., Udy, A. A., Bailey, M., McGloughlin, S., MacIsaac, C. et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017; 317(3): 290-300.
14. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/079-0011\\_S3\\_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge\\_2020-03\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-0011_S3_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf), [Aufgerufen am: 18.02.2021]. 2018
15. 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.
16. Vincent, J. L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonca, A. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22(7): 707-10.
17. European Medicines Agency Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of sepsis URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-sepsis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-sepsis_en.pdf), [Aufgerufen am: 04.03.2021]. 2006
18. 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. *Crit Care* 2017; 21(1): 38.
19. Minne, L., Abu-Hanna, A., de Jonge, E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care* 2008; 12(6): R161.
20. Khwannimit, B., Bhurayanontachai, R., Vattanavanit, V. Comparison of the accuracy of three early warning scores with SOFA score for predicting mortality in adult sepsis and septic shock patients admitted to intensive care unit. *Heart Lung* 2019; 48(3): 240-244.
21. Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 762-74.

22. Karakike, E., Kyriazopoulou, E., Tsangaris, I., Routsis, C., Vincent, J. L. et al. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28-day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort. *Crit Care* 2019; 23(1): 387.
23. Räßle D., Schilling T., Sepsis und septischer Schock [Aufgerufen am: 05.02.2021]. 2019
24. Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-29.
25. Godinjak, A., Iglica, A., Rama, A., Tancica, I., Jusufovic, S. et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad* 2016; 45(2): 97-103.
26. Krasselt, M., Baerwald, C., Petros, S., Seifert, O. Sepsis Mortality Is high in Patients With Connective Tissue Diseases Admitted to the Intensive Care Unit (ICU). *J Intensive Care Med* 2021: 885066621996257.
27. Satoh, T., Isozaki, O., Suzuki, A., Wakino, S., Iburi, T. et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J* 2016; 63(12): 1025-1064.
28. SepNet Critical Care Trials, G. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 2016; 42(12): 1980-1989.
29. De Waele, J. J., De Laet, I., Malbrain, M. L. Understanding abdominal compartment syndrome. *Intensive Care Med* 2016; 42(6): 1068-70.
30. Nessler, N., Launey, Y., Aninat, C., Morel, F., Malledant, Y. et al. Clinical review: The liver in sepsis. *Crit Care* 2012; 16(5): 235.
31. 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.
32. Jenkins, C. R., Gomersall, C. D., Leung, P., Joynt, G. M. Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37(2): 286-9.

33. Brown, S. M., Lanspa, M. J., Jones, J. P., Kuttler, K. G., Li, Y. et al. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest* 2013; 143(3): 664-671.
34. Bassi, E., Park, M., Azevedo, L. C. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013: 654708.
35. Levy, B., Collin, S., Sennoun, N., Ducrocq, N., Kimmoun, A. et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 2010; 36(12): 2019-29.
36. Hosseinian, L., Weiner, M., Levin, M. A., Fischer, G. W. Methylene Blue: Magic Bullet for Vasoplegia? *Anesth Analg* 2016; 122(1): 194-201.
37. 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. *Crit Care* 2014; 18(5): 534.
38. Russell, J. A. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care* 2011; 15(4): 226.
39. Knapp J., Grabowski M., Weidhase L., Bernhard M., Invasive Blutdruckmessung - Schritt für Schritt URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0770-3407.pdf>, [Aufgerufen am: 24.02.2021]. 2018
40. 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. *Intensive Care Med* 2017; 43(3): 304-377.
41. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34(6): 1589-96.
42. Machado, F. R., Salomao, R., Rigato, O., Ferreira, E. M., Schettino, G. et al. Late recognition and illness severity are determinants of early death in severe septic patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68(5): 586-91.
43. 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. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-77.

44. Huschak G., Busch T., Kaisers U.X., Early Goal Directed Therapy – eine Neubewertung; Early Goal Directed Therapy – a Reevaluation. URL: <https://www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2015/2015-14-RC204.2.pdf>, [Aufgerufen am: 13.03.2021]. 2015
45. Janssens U., Jung C., Hennersdorf M., Ferrari M., Fuhrmann J., Buerke M., Ebelt H., Graf T., Thiele H., Kelm M., Simonis G., Empfehlungen zum hämodynamischen Monitoring in der internistischen Intensivmedizin URL: [https://leitlinien.dgk.org/files/2016\\_Empfehlung\\_H%C3%A4modynamisches\\_Monitoring\\_Neu.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/2016_Empfehlung_H%C3%A4modynamisches_Monitoring_Neu.pdf), [Aufgerufen 2016
46. 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 Med 2014; 40(12): 1795-815.
47. Malbrain, M. L., Marik, P. E., Witters, I., Cordemans, C., Kirkpatrick, A. W. et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. Anaesthesiol Intensive Ther 2014; 46(5): 361-80.
48. de Oliveira, F. S., Freitas, F. G., Ferreira, E. M., de Castro, I., Bafi, A. T. et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. J Crit Care 2015; 30(1): 97-101.
49. Marik, P., Bellomo, R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. Br J Anaesth 2016; 116(3): 339-49.
50. Marik, P. E., Linde-Zwirble, W. T., Bittner, E. A., Sahatjian, J., Hansell, D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. Intensive Care Med 2017; 43(5): 625-632.
51. Ferrer, R., Martin-Loeches, I., Phillips, G., Osborn, T. M., Townsend, S. et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med 2014; 42(8): 1749-55.
52. Asfar, P., Meziani, F., Hamel, J. F., Grelon, F., Megarbane, B. et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. N Engl J Med 2014; 370(17): 1583-93.

53. De Backer, D., Creteur, J., Silva, E., Vincent, J. L. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003; 31(6): 1659-67.
54. Martin, C., Viviand, X., Leone, M., Thirion, X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28(8): 2758-65.
55. Mackenzie, S. J., Kapadia, F., Nimmo, G. R., Armstrong, I. R., Grant, I. S. Adrenaline in treatment of septic shock: effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17(1): 36-9.
56. Moran, J. L., O'Fathartaigh, M. S., Peisach, A. R., Chapman, M. J., Leppard, P. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: a dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21(1): 70-7.
57. Annane, D., Renault, A., Brun-Buisson, C., Megarbane, B., Quenot, J. P. et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018; 378(9): 809-818.
58. 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.
59. Damiani, E., Donati, A., Serafini, G., Rinaldi, L., Adrario, E. et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015; 10(5): e0125827.
60. van Zanten, A. R., Brinkman, S., Arbous, M. S., Abu-Hanna, A., Levy, M. M. et al. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2014; 42(8): 1890-8.
61. Ferreira, F. L., Bota, D. P., Bross, A., Melot, C., Vincent, J. L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286(14): 1754-8.
62. Tromp, M., Tjan, D. H., van Zanten, A. R., Gielen-Wijffels, S. E., Goekoop, G. J. et al. The effects of implementation of the Surviving Sepsis Campaign in the Netherlands. *Neth J Med* 2011; 69(6): 292-8.
63. 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. *Crit Care Res Pract* 2010; 2010: 436427.

64. Povoia, P. R., Carneiro, A. H., Ribeiro, O. S., Pereira, A. C., Portuguese Community-Acquired Sepsis Study, G. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 2009; 37(2): 410-6.
65. Varpula, M., Karlsson, S., Parviainen, I., Ruokonen, E., Pettila, V. et al. Community-acquired septic shock: early management and outcome in a nationwide study in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(10): 1320-6.
66. Pottecher, T., Calvat, S., Dupont, H., Durand-Gasselien, J., Gerbeaux, P. et al. Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care* 2006; 10(4): 311.
67. Ramkumar, N., Kohan, D. E. Role of collecting duct renin in blood pressure regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305(2): R92-4.
68. Herran-Monge, R., Muriel-Bombin, A., Garcia-Garcia, M. M., Merino-Garcia, P. A., Citores-Gonzalez, R. et al. Mortality Reduction and Long-Term Compliance with Surviving Sepsis Campaign: A Nationwide Multicenter Study. *Shock* 2016; 45(6): 598-606.
69. Westphal M., Ellger B., Therapie mit vasoaktiven Substanzen URL: [https://www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2010/10\\_Westphal.pdf](https://www.ai-online.info/abstracts/pdf/dacAbstracts/2010/10_Westphal.pdf), [Aufgerufen am: 04.05.2021]. 2010
70. Magda, S., Margulescu, A. D. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the treatment of shock. *Maedica (Bucur)* 2010; 5(1): 69-70.
71. Russell, J. A., Walley, K. R., Singer, J., Gordon, A. C., Hebert, P. C. et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358(9): 877-87.
72. Annane, D., Vignon, P., Renault, A., Bollaert, P. E., Charpentier, C. et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370(9588): 676-84.

73. Myburgh, J. A., Higgins, A., Jovanovska, A., Lipman, J., Ramakrishnan, N. et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34(12): 2226-34.
74. Gordon, A. C., Mason, A. J., Thirunavukkarasu, N., Perkins, G. D., Cecconi, M. et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(5): 509-18.
75. Polito, A., Parisini, E., Ricci, Z., Picardo, S., Annane, D. Vasopressin for treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38(1): 9-19.
76. Serpa Neto, A., Nassar, A. P., Cardoso, S. O., Manetta, J. A., Pereira, V. G. et al. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care* 2012; 16(4): R154.
77. 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. *J Pain Symptom Manage* 2017; 53(5): 938-943.
78. Angus, D. C. The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *JAMA* 2010; 304(16): 1833-4.
79. Dunser, M. W., Meier, J. Vasopressor hormones in shock-noradrenaline, vasopressin or angiotensin II: which one will make the race? *J Thorac Dis* 2017; 9(7): 1843-1847.
80. Dunser, M. W., Mayr, A. J., Tur, A., Pajk, W., Barbara, F. et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31(5): 1394-8.
81. Russell, J. A., Rush, B., Boyd, J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin* 2018; 34(1): 43-61.
82. Jentzer, J. C., Coons, J. C., Link, C. B., Schmidhofer, M. Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015; 20(3): 249-60.

83. Katsaragakis, S., Kapralou, A., Theodorou, D., Markogiannakis, H., Larentzakis, A. et al. Refractory septic shock: efficacy and safety of very high doses of norepinephrine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006; 28(5): 307-13.
84. Dunser, M. W., Hasibeder, W. R. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med* 2009; 24(5): 293-316.
85. FDA, Vasotstrict - Summary of product characteristics URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/204485Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204485Orig1s000lbl.pdf), [Aufgerufen am: 19.02.2021]. 2014
86. Malay, M. B., Ashton, J. L., Dahl, K., Savage, E. B., Burchell, S. A. et al. Heterogeneity of the vasoconstrictor effect of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(6): 1327-31.
87. Khanna, A., English, S. W., Wang, X. S., Ham, K., Tumlin, J. et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2017; 377(5): 419-430.
88. Sacha, G. L., Lam, S. W., Duggal, A., Torbic, H., Bass, S. N. et al. Predictors of response to fixed-dose vasopressin in adult patients with septic shock. *Ann Intensive Care* 2018; 8(1): 35.
89. La Jolla Pharmaceutical Company, A Phase 3, Placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study of LJPC-501 in patients with catecholamine-resistant hypotension (CRH) [Aufgerufen am: 03.03.2021]. 2017
90. European Medicines Agency, Assessment report Giapreza. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report_en.pdf), [Aufgerufen am: 25.03.2021]. 2019
91. Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395(10219): 200-211.
92. Bracht H., Hafner S., Weiß M., Sepsis-Update: Definition und Epidemiologie URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0625-5492.pdf>, [Aufgerufen am: 15.03.2021]. 2019
93. Fleischmann-Struzek, C., Mikolajetz, A., Schwarzkopf, D., Cohen, J., Hartog, C. S. et al. Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis

outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. *Intensive Care Med* 2018; 44(11): 1826-1835.

94. Bateman R.M., 1, Sharpe M.D., Jagger J.E., 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Crit Care*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27885969>, [Aufgerufen am: 27.04.2021]. 2016

95. Guly, H. R., Bouamra, O., Lecky, F. E., Trauma, A., Research, N. The incidence of neurogenic shock in patients with isolated spinal cord injury in the emergency department. *Resuscitation* 2008; 76(1): 57-62.

96. Lee, B. B., Cripps, R. A., Fitzharris, M., Wing, P. C. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord* 2014; 52(2): 110-6.

97. Helbling, A., Hurni, T., Mueller, U. R., Pichler, W. J. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(2): 285-90.

98. Decker, W. W., Campbell, R. L., Manivannan, V., Luke, A., St Sauver, J. L. et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6): 1161-5.

99. Sheikh, A., Hippisley-Cox, J., Newton, J., Fenty, J. Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med* 2008; 101(3): 139-43.

100. Worm, M., Eckermann, O., Dolle, S., Aberer, W., Beyer, K. et al. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(21): 367-75.

101. 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 Med* 2007; 33(4): 606-18.

102. Marx, G., SepNet Critical Care Trials, G. Correction to: Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med* 2018; 44(1): 153-156.

103. Bauer, M., Groesdonk, H. V., Preissing, F., Dickmann, P., Vogelmann, T. et al. [Mortality in sepsis and septic shock in Germany. Results of a systematic review and meta-analysis]. Anaesthesist 2021.

104. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK), Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 22.03.2021]. 2020

105. Krollner B., Krollner D.M. , ICD-10-Code. URL: <https://www.icd-code.de/>, [Aufgerufen 2021

106. La Jolla Pharmaceutical Company, LJ501-CRH01 (ATHOS-3-Studie) G-BA Zusatzanalysen [Aufgerufen am: 15.02.2021]. 2021

107. Statistisches Bundesamt, Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1616665604660&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswahlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>, [Aufgerufen am: 25.03.2021]. 2018

108. PAION Deutschland GmbH, Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation [Aufgerufen am: 15.05.2021]. 2021

109. Bundesministerium für Gesundheit, Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>, [Aufgerufen am: 22.03.2021].

110. Statistisches Bundesamt, Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, [Aufgerufen am: 22.03.2021]. 2020

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®)	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 ng/kg/min über eine kontinuierliche intravenöse Infusion. Nach Einrichtung der Infusion kann die Dosis nach Bedarf in 5-minütigen Intervallen in Schritten von bis zu 15 ng/kg/min titriert werden. Während der ersten 3 Stunden sind 80 ng/kg/min nicht zu überschreiten. Die Erhaltungsdosis sollte 40 ng/kg/min nicht überschreiten.	1 (Titration über einen Zeitraum von durchschnittlich 2 Tagen <sup>a</sup> )	2 Tage <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Optimierte Standardtherapie <sup>b</sup>	Zielpopulation	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die mittlere Behandlungsdauer betrug in klinischen Studien 48 Stunden (3,5 bis 168 Stunden)</p> <p>b: Die Standardtherapie kann z. B. Flüssigkeitssubstitution, antimikrobielle Therapie oder Vasopressoren umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Patientenpopulation mit therapeutischem Zusatznutzen und die Zielpopulation sind identisch, da der Zusatznutzen für die gesamte, in diesem Anwendungsgebiet mit Angiotensin-II behandelte Patientenpopulation klinisch bedeutsam und patientenrelevant ist. Deshalb gelten die in Tabelle 3-9 beschriebenen Angaben zu Behandlungsmodus und -dauer für die gesamte beschriebene Patientenpopulation.

## **Zu bewertendes Arzneimittel Angiotensin-II**

Angiotensin-II wird 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, eingesetzt.

Das empfohlene Dosierungsschema von Angiotensin-II lautet gemäß Fachinformation wie folgt:

Die empfohlene Anfangsdosis von Angiotensin-II beträgt 20 ng/kg/min über eine kontinuierliche intravenöse Infusion. Nach Einrichtung der Infusion kann die Dosis nach Bedarf in bis zu 5-minütigen Intervallen in Schritten von bis zu 15 ng/kg/min in Abhängigkeit vom Zustand des Patienten und vom mittleren arteriellen Zieldruck titriert werden. Für schwerkranke Patienten beträgt der übliche mittlere arterielle Zieldruck 65-75 mmHg. Während der ersten drei Stunden der Behandlung sollen 80 ng/kg/min nicht überschritten werden. Die Erhaltungsdosis beträgt 40 ng/kg/min, wobei auch niedrige Dosen von bis zu 1,25 ng/kg/min angewendet werden können.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch nach § 8 Absatz 1 der Arzneimittelnutzenverordnung vom 28.02.2019 hat der gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Der G-BA erläutert, dass auf Basis der verfügbaren Evidenz im genannten Anwendungsgebiet die Patientinnen und Patienten mit distributivem Schock im Rahmen einer Standardtherapie behandelt werden. Diese umfasst insbesondere Flüssigkeitssubstitution und Vasopressoren. Zudem wird von einer bestmöglichen Versorgung des Patienten ausgegangen, die auch die Behandlung einer dem Schock zugrundeliegenden Erkrankung umfasst. So sollen beispielsweise Antibiotika zur Behandlung der Infektion eingesetzt werden, die den septischen Schock verursacht hat.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist patientenindividuell und kann sich aus verschiedenen Therapien (z. B. Flüssigkeitssubstitution, Antibiotika, Vasopressoren) zusammensetzen. Aufgrund der patientenindividuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie können die Angaben zur Behandlungsdauer sowie zum Verbrauch und den Kosten der Therapie nicht erfolgen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®)	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	Kontinuierlich über einen Zeitraum von 2 Tagen <sup>a</sup> .	Die durchschnittliche Behandlungszeit beträgt 2 Tage <sup>a</sup> .
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Optimierte Standardtherapie <sup>b</sup>	Zielpopulation	patientenindividuell	patientenindividuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die mittlere Behandlungsdauer betrug in klinischen Studien 48 Stunden (3,5 bis 168 Stunden).</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Flüssigkeitssubstitution, antimikrobielle Therapie oder Vasopressoren umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®)	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	2 Tage <sup>a</sup>	4,32 mg <sup>b</sup>	2 Durchstechflaschen mit 2,5 mg Angiotensin-II
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Optimierte Standardtherapie <sup>c</sup>	Zielpopulation	patienten-individuell	patienten-individuell	patientenindividuell
<p>a: Die mittlere Behandlungsdauer betrug in klinischen Studien 48 Stunden (3,5 bis 168 Stunden).</p> <p>b: Der durchschnittliche Verbrauch betrug in klinischen Studien 4,32 mg.</p> <p>c: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Flüssigkeitssubstitution, antimikrobielle Therapie oder Vasopressoren umfassen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Für Angiotensin-II liegt keine amtliche Defined Daily Dose (DDD) vor, daher wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-11 unter Verwendung der Angaben aus der Fachinformation in Milligramm angegeben [1]. Zusätzlich wurde der durchschnittliche Verbrauch aus der pivotalen Studie für die Berechnung herangezogen. Laut klinischem Studienbericht erhielten die Patienten im Mittel 4,32 mg Angiotensin-II mit einer Standardabweichung von 4,14 und einer Spanne von 0,09 – 21,77 [2]. Dies entspricht zwei Durchstechflaschen mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung, die 2,5 mg Angiotensin-II enthält. Für die Berechnung wurde angenommen, dass jeder Patient nur einen distributiven Schock im Jahr hat. Es besteht die Möglichkeit, dass bei einer geringen Anzahl an Patienten mehr als ein distributiver Schock pro Jahr auftritt.

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®)	Preis pro Durchstechflasche: 1.785 Euro <sup>a</sup>	Preis pro Durchstechflasche: 1.785 Euro <sup>a</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Optimierte Standardtherapie <sup>b</sup>	patientenindividuell	patientenindividuell
<p>a: Der Preis von Angiotensin-II versteht sich inklusive Mehrwertsteuer, er setzt sich aus 1.500 Euro Herstellabgabepreis und 285 Euro Mehrwertsteuer (19%) zusammen.</p> <p>b: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Flüssigkeitssubstitution, antimikrobielle Therapie oder Vasopressoren umfassen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angiotensin-II ist laut Fachinformation ausschließlich zur Anwendung im Krankenhaus vorgesehen [1]. Im Dossier werden demnach die Kosten für den stationären Bereich vorgelegt.

Die Arbeitsschritte im Rahmen der Therapie mit Angiotensin-II werden im stationären Bereich im Rahmen des aktuellen Fallpauschalen-Katalogs durch Zuordnung von Prozeduren zu Fallgruppenpauschalen (Diagnosis-Related Group, DRG) zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechnet.

Krankenhäuser in Deutschland erhalten Angiotensin-II im Direktbezug vom pharmazeutischen Unternehmer. Der Verkaufspreis beträgt demnach 1.500 Euro exklusive Mehrwertsteuer. Dies entspricht einem Verkaufspreis inklusive Mehrwertsteuer von 19 % von 1.785 Euro. Gesetzlich vorgeschriebene Rabatte fallen nicht an.

Aus klinischen Studien geht hervor, dass bei einer Behandlung mit Angiotensin-II im Durchschnitt 4,32 mg pro Patient verbraucht werden. Dies entspricht zwei Durchstechflaschen, die jeweils 2,5 mg Angiotensin-II enthalten. Angiotensin-II wird in einem Umkarton mit 10 x 1 ml Durchstechflaschen zum einmaligen Gebrauch bereitgestellt. Die Haltbarkeit beträgt für eine ungeöffnete Durchstechflasche laut Fachinformation drei Jahre bei einer Lagerung bei 2 – 8 °C (1).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®)	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	entfällt	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Optimierte Standardtherapie <sup>a</sup>	Zielpopulation	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell
<p>a: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Flüssigkeitssubstitution, antimikrobielle Therapie oder Vasopressoren umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nicht zutreffend. In der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels wurden keine Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen gemacht [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels wurden keine Angaben zu zusätzlichen GKV-Leistungen gemacht [1].

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®)	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Optimierte Standardtherapie <sup>a</sup>	Zielpopulation	patientenindividuell	patientenindividuell
a: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Flüssigkeitssubstitution, antimikrobielle Therapie oder Vasopressoren umfassen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Angiotensin-II-Acetat (Giapreza®)	Refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock.	3.570 Euro	entfällt	entfällt	3.570 Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Optimierte Standardtherapie <sup>a</sup>	Zielpopulation	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell
<p>a: Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Die Standardtherapie kann z. B. Flüssigkeitssubstitution, antimikrobielle Therapie oder Vasopressoren umfassen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde der durchschnittliche Verbrauch von Angiotensin-II pro Patienten, der in der klinischen Studie ATHOS-3 ermittelt wurde, zu Grunde gelegt. Dieser Verbrauch lag im Mittel bei 4,32 mg pro Patienten. Ausgehend von dem Durchschnittsverbrauch benötigt man 2 Durchstechflaschen mit 2,5 mg Angiotensin-II. Die Kosten ohne Verwurf liegen bei 3.084,48 Euro. Gemäß Fachinformation ist die Verwendung und Zubereitung von Angiotensin-II „Nur für eine Einzeldosis“ bestimmt, so dass eine Durchstechflasche nicht mehr als für einen Patienten verwendet wird [1]. Die vollständige Menge hergestellter Angiotensin-II-Lösung wird direkt in einen Infusionsbeutel injiziert und anschließend die Menge an Angiotensin-II über die Laufgeschwindigkeit der Infusion angepasst. Das Schema zur Herstellung des Infusionsbeutels ist in der Fachinformation dargestellt [1]. Aus diesem Grund handelt es sich bei dem Preis von 3.570 Euro um den Preis, der pro Patient und Jahr anfallen wird.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel

*innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnung und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen. Die geschätzte Anzahl von der GKV zu versorgende Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, wurde im Abschnitt 3.2.4 mit 4.520 Patienten berechnet.

### **Erwartete Versorgungsanteile**

Grundsätzlich können alle Patienten im Anwendungsgebiet mit Angiotensin-II behandelt werden, solange keine Kontraindikationen vorliegen.

### **Patienten mit Kontraindikationen**

Basierend auf der Fachinformation von Angiotensin-II sind Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen seiner sonstigen Bestandteile (Mannitol, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid und Salzsäure).

### **Patientenpräferenz/Ärztepräferenz**

In der ATHOS-3-Studie konnte eine sehr hohe Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil von Angiotensin-II gezeigt werden [2, 3]. Bei dem Katecholamin-refraktären Schock handelt es sich um eine der schwersten Erkrankungen im Intensivbereich mit einer hohen Sterblichkeitsrate [4]. Dies macht deutlich, wie hoch der Bedarf an neuen Therapien ist, die in der Notsituation eingesetzt werden können. Eine schnelle hämodynamische Stabilisierung ist entscheidend, um Organschäden zu vermeiden. Das Erreichen eines stabilen Blutdrucks war in der Studie der primäre Endpunkt. Dieser konnte sehr schnell und signifikant besser mit Angiotensin-II erzielt werden. Schon innerhalb der ersten 30 min konnte die Dosis bei den meisten Patienten reduziert werden und ebenso die Dosis anderer Vasopressoren, die in hohen Dosen toxisch wirken.

### **Differenzierung nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich**

Angiotensin-II sollte von einem in der Schockbehandlung erfahrenen Arzt verordnet werden und ist für die Anwendung als akute Behandlung und im Krankenhaus vorgesehen [1].

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Therapiekosten wurden für alle Patienten berechnet, die mit Angiotensin-II behandelt werden können. Da Angiotensin-II für die refraktäre Hypotonie, die trotz adäquater Flüssigkeitstherapie, Gabe von Katecholaminen oder anderen verfügbaren Vasopressoren hypotensiv bleiben, indiziert ist, kann man davon ausgehen, dass die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten der GKV die Versorgungsrealität widerspiegeln.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zum Dosierungsschemata in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf der Fachinformation von Angiotensin-II [1]. Die Verbrauchsangaben wurden aus den Angaben der Fachinformationen und aus dem durchschnittlichen Verbrauch aus der ATHOS-3-Studie berechnet [1, 2].

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 sind die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation.

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Angiotensin-II in der Zielindikation beruhen auf Informationen aus der Fachinformation, Leitlinien und dem Studienbericht zur ATHOS-3-Studie [1, 2, 5].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. European Medicines Agency, Fachinformation - Giapreza. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_en.pdf), [Aufgerufen am: 29.06.2021]. 2021
2. La Jolla Pharmaceutical Company, A Phase 3, Placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter study of LJPC-501 in patients with catecholamine-resistant hypotension (CRH) [Aufgerufen am: 03.03.2021]. 2017
3. Khanna, A., English, S. W., Wang, X. S., Ham, K., Tumlin, J. et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. N Engl J Med 2017; 377(5): 419-430.
4. 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. J Pain Symptom Manage 2017; 53(5): 938-943.
5. Brunkhorst FM, Weigand M, Pletz M, S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/079-0011\\_S3\\_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge\\_2020-03\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-0011_S3_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf), [Aufgerufen am: 18.02.2021]. 2018

## 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Alle im folgenden Abschnitt angegebenen Informationen sind, wenn nicht anders aufgeführt, der Fachinformation von Angiotensin-II entnommen [1].

## Dosierung und Art der Anwendung

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

### Dosierung

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

Angiotensin-II muss vor der Anwendung in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Ein oder zwei Milliliter Angiotensin-II müssen in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden, um eine Endkonzentration von 5 000 ng/ml oder 10 000 ng/ml zu erreichen (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Zubereitung der verdünnten Lösung

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

\* Die Packungsgröße wird in Deutschland nicht eingeführt.

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

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

Es ist wichtig, Angiotensin-II in der niedrigsten kompatiblen Dosis zu geben, um einen angemessenen arteriellen Blutdruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die mittlere Behandlungsdauer betrug in klinischen Studien 48 Stunden (Bereich: 3,5 bis 168 Stunden).

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

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

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

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

#### *Pädiatrische Population*

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

### Art der Anwendung

Angiotensin-II sollte nur über eine kontinuierliche intravenöse Infusion unter engmaschiger Überwachung der Hämodynamik und der Durchblutung der Endorgane verabreicht werden.

Zur intravenösen Anwendung nur nach Verdünnung. Es wird empfohlen, Angiotensin-II über einen zentralen venösen Zugang zu verabreichen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Hilfsstoffe.

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

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

#### *Thromboembolische Ereignisse*

Im Rahmen der Anwendung von Angiotensin-II in klinischen Studien wurden thromboembolische Ereignisse berichtet. Die größte Differenz im Vergleich mit Placebo bestand im Hinblick auf venöse Thromboembolien (6,1 % vs. 0 %) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit Angiotensin-II kontraindiziert. Eine nicht-pharmakologische Prophylaxe kann in Erwägung gezogen werden, wenn eine pharmakologische Prophylaxe kontraindiziert ist.

#### *Periphere Ischämie*

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

#### *Absetzen der Therapie*

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

#### *Natriumgehalt*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 2,5 mg/ml, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Mit Angiotensin-II wurden keine *In-vitro*-Stoffwechselstudien durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II und sonstigen Vasopressoren kann eine additive Wirkung auf den mittleren arteriellen Blutdruck ausüben. Das Hinzufügen von Angiotensin-II erfordert möglicherweise eine Dosisreduzierung der sonstigen Vasopressoren.

Patienten, die kürzlich Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer) erhalten haben, sind ggf. der Wirkung von Angiotensin-II gegenüber sensibler und weisen ein

verstärktes Ansprechen auf. Patienten, die kürzlich Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) erhalten haben, sind ggf. der Wirkung von Angiotensin-II gegenüber weniger sensibel und weisen ein reduziertes Ansprechen auf.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Bisher liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Angiotensin-II bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Angiotensin-II während der Schwangerschaft vermieden werden und der potenzielle Nutzen für die Patienten gegen das mögliche Risiko für den Fötus abgewogen werden.

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Angiotensin-II / Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Angiotensin-II unterbrochen werden.

### *Fertilität*

Es stehen keine Daten im Hinblick auf die möglichen Auswirkungen auf die menschliche Fertilität zur Verfügung.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

## **Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen wurden in der Hauptstudie (N = 163 mit Angiotensin-II behandelte Patienten) identifiziert. Die häufigsten Nebenwirkungen, die häufiger für den Angiotensin-II-Arm berichtet wurden, sind thromboembolische Ereignisse (12,9 % vs. 5,1 %) und vorübergehende Hypertonie.

### *Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen*

In Tabelle 3-18 sind die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen für die gesamte mit Angiotensin-II behandelte Sicherheitspopulation nach der MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Kategorien für die Häufigkeit sind wie folgt definiert: sehr häufig

( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Tabelle 3-18: Häufigkeit der Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Herzerkrankungen		Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Thromboembolische Ereignisse <sup>1</sup> Vorübergehende Hypertonie <sup>2</sup>	Periphere Ischämie
<sup>1</sup> Sammelbegriff für arterielle und venöse thrombotische Ereignisse <sup>2</sup> Definiert als Anstieg des mittleren arteriellen Drucks $> 100$ mmHg		

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Vorübergehende Hypertonie*

Insgesamt 37 Patienten (23 %) erlitten mit der Anfangsdosis von Angiotensin-II in Höhe von 20 ng/kg/min eine vorübergehende Hypertonie. Eine vorübergehende Hypertonie kann mit einer Abwärtstitrierung der Dosis schnell abgeschwächt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### *Thromboembolische Ereignisse*

In der Phase-III-Studie (ATHOS-3) erlitten mehr Patienten im Angiotensin-II-Arm venöse und arterielle Ereignisse als unter Placebo (21 [12,9 %] vs. 8 [5,1 %]). Die größte Differenz bestand im Hinblick auf venöse Thromboembolismen (10 [6,1 %] vs. 0 [0 %]). Bei 7 dieser Fälle handelte es sich um eine tiefe Venenthrombose. Zwei (1,2 %) Patienten im Angiotensin-II-Arm erlitten ein tödliches thromboembolisches Ereignis im Vergleich mit keinen Patienten im Placebo-Arm. Es sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit Angiotensin-II kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Periphere Ischämie*

Im Angiotensin-II-Arm erlitten im Vergleich mit dem Placebo-Arm mehr Patienten eine periphere Ischämie (7 [4,3 %] vs. 4 [2,5 %]). Von diesen wurden 5 Fälle (3,1 %) im Angiotensin-II-Arm und 3 (1,9 %) Fälle im Placebo-Arm als schwerwiegend betrachtet. Infolgedessen setzte ein Patient pro Arm die Behandlung ab. Periphere Ischämie kann eine Folge des Wirkmechanismus von Angiotensin-II sein. Es ist wichtig, Angiotensin-II in der niedrigsten verträglichen Dosis zu geben, um einen angemessenen mittleren Arteriendruck und eine angemessene Gewebedurchblutung zu erzielen oder aufrecht zu erhalten. Um Nebenwirkungen aufgrund einer verlängerten Gefäßverengung zu minimieren, sollte die Behandlung abgesetzt werden, sobald sich der zugrunde liegende Schock hinreichend gebessert hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

### *Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen*

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung des Arzneimittels ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **Überdosierung**

Eine Überdosierung kann zu einer schweren Hypertonie führen. Bei einer Überdosierung von Angiotensin-II sind eine Abwärtstitrierung der Therapie, eine sorgfältige Beobachtung und die Einleitung angemessener unterstützender Maßnahmen als Behandlung indiziert. Es wird erwartet, dass hypertensive Auswirkungen von kurzer Dauer sind, da die Halbwertszeit von Angiotensin-II unter einer Minute liegt.

### **Inkompatibilitäten**

Angiotensin-II kann gleichzeitig mit Noradrenalin, Epinephrin, Vasopressin, Terlipressin, Dopamin und/oder Phenylephrin angewendet werden.

### **Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

#### Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Haltbarkeit nach Anbruch wurde bei Raumtemperatur und bei 2- 8 °C für 24 Stunden nachgewiesen. Vom mikrobiologischen Gesichtspunkt aus sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders; sie betragen in der Regel nicht mehr als 24 Stunden bei 2-8 °C oder 25 °C.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Lagerung**

Im Kühlschrank lagern (2 - 8 °C).

Zu den Lagerungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

**Art und Inhalt des Behältnisses**

1 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Aluminiumsiegel, mit Stopfen (Elastomer) und Kunststoffkappe. Packungsgröße: 1 oder 10 Durchstechflaschen pro Umkarton.

2 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Aluminiumsiegel, mit Stopfen (Elastomer) und Kunststoffkappe. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche pro Umkarton.

Die Durchstechflasche mit 2 ml Lösung wird in Deutschland nicht in den Verkehr gebracht.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur für eine Einzeldosis.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Verabreichung

1. Vor der Verdünnung jede Durchstechflasche auf Partikel untersuchen.
2. 1 oder 2 ml Angiotensin-II in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) zur Erreichung einer Endkonzentration von 5 000 ng/ml oder 10 000 ng/ml.
3. Die verdünnte Lösung sollte transparent und farblos sein.
4. Durchstechflasche und nicht verwendetes Arzneimittel nach Gebrauch entsorgen.

Verdünnte Lösung kann bei Raumtemperatur oder gekühlt aufbewahrt werden. Die bei Raumtemperatur oder unter Kühlung gelagerte verdünnte Lösung nach 24 Stunden entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Weitere detaillierte Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Angiotensin-II unbedingt zu beachten. Die Fachinformation ist Modul 5 beigelegt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Bedingung oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

### **Sonstige Bedingungen und Anforderungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

#### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Bedingungen entsprechen dem Risk-Management-Plan wie unter 3.4.4 dargestellt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Zulassungsinhaber muss innerhalb des angegebenen Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen durchführen:

Tabelle 3-19: Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Studie mit erwachsenen Patienten mit einem gefäßerweiternden Schock und einer damit verbundenen schweren akuten Nierenschädigung, die eine Nierenersatztherapie erforderlich macht, vorlegen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Giapreza® bei der Behandlung einer refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder einem anderen distributiven Schock weiterhin zu untersuchen und Folgendes bereitzustellen: (1) Daten über die Wirkung des Produkts auf Morbiditätsereignisse und die Organdurchblutung unter einer angemessenen Repräsentation europäischer Patienten, (2) Gewährleistung, dass am Tag 28 keine schädliche Wirkung auf die Mortalität besteht, (3) zusätzliche Sicherheitsdaten im Hinblick auf ischämische und thromboembolische Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung des Produkts und Aufzeichnung des klinischen Allgemeindrucks im Hinblick auf das Ansprechen auf die Behandlung.	Übermittlung der Studienergebnisse: 30. Juni 2024

Die folgenden Informationen zum Risk-Management-Plan sind aus dem EPAR entnommen [2].

### Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken:

- Thromboembolische Ereignisse
- Vorübergehende Hypertonie

## Wichtige potenzielle Risiken

- Periphere Ischämie

Pharmakovigilanz-Plan

Es gibt keine laufenden oder geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten. Die routinemäßige Pharmakovigilanz wird als ausreichend angesehen, um die Risiken des Produkts zu identifizieren, zu charakterisieren und die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu überwachen.

Es ist jedoch eine Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung geplant, die Bedingung für die Zulassung ist (auferlegte PAES, Studie LJ501-CRH06), um die Wirksamkeitsunsicherheit in Bezug auf die Katecholamin-sparende Wirkung weiter zu charakterisieren, aber auch um zusätzliche Sicherheitsdaten zu ischämischen und thromboembolischen Ereignissen zu sammeln, um das erkannte Risiko thromboembolischer Ereignisse weiter zu charakterisieren.

Tabelle 3-20: Pharmakovigilanzplan

Studie/Status	Zusammenfassung der Ziele	Wirksamkeits-unsicherheiten	Meilensteine	Fälligkeitsdatum
LJ501-CRH06 / Geplant	<p><u>Primär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergleich der Wirksamkeit von LJPC-501 mit Placebo in Bezug auf die Verringerung der Dosen von Standard-Vasopressoren (SOC), die für die hämodynamische Stabilität von Baseline bis zur Stunde 2 bei Patienten mit vasodilatatorischem Schock und damit verbundener schwerer akuter Nierenerkrankung erforderlich sind</li> </ul> <p><u>Sekundär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergleich der 28-Tage-Überlebensrate bei Behandlung mit LJPC-501 im Vergleich zu Placebo</li> <li>- Vergleich der Zeit bis zum Absetzen der Nierenersatztherapie (RRT) mit LJPC-501 im Vergleich zur Placebo-Behandlung.</li> <li>- Vergleich des klinischen Gesamteindrucks des Ansprechens auf die Behandlung mit LJPC-501 im Vergleich zu Placebo.</li> <li>- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von LJPC-501 (unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse)</li> </ul>	Katecholamin-sparende Wirkung Sicherheit	Ergebnisse	2Q 2024

**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung und deren Umsetzung sind in Tabelle 3-21 einzusehen.

Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Wichtiges identifiziertes Risiko - thromboembolische Ereignisse	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8. PL Abschnitte 2 und 4</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, bei denen spezifische klinische Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zur Anwendung im Krankenhaus nur unter fachärztlicher Aufsicht vorgesehen</li> <li>- Hinweise zur venösen Thromboembolieprophylaxe sind in den Fachinformationsabschnitten 4.4 und 4.8 enthalten.</li> <li>- Eine gleichzeitige Prophylaxe venöser Thromboembolien sollte durchgeführt werden, es sei denn, dies ist während der Behandlung mit Giapreza® kontraindiziert. Eine nicht-pharmakologische VTE-Prophylaxe kann in Betracht gezogen werden, wenn eine pharmakologische Prophylaxe kontraindiziert ist.</li> </ul> <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: Keine</p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtig</p>
Wichtiges identifiziertes Risiko – Vorübergehende Hypertonie	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitt 4.8 PL-Abschnitt 4</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Behebung des Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Empfehlungen zur kontinuierlichen intravenösen Infusion unter enger und kontinuierlicher Überwachung der Hämodynamik sind in der Fachinformation Abschnitt 4.2 enthalten</li> </ul> <p>Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: Keine</p> <p>Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtig</p>
Wichtiges potenzielles Risiko – Periphere Ischämie	<p>Routinemäßige Risikokommunikation: Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8. PL Abschnitt 4</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen zur Bewältigung des Risikos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Empfehlungen zur kontinuierlichen intravenösen Infusion unter engmaschiger und kontinuierlicher Überwachung organspezifischer Parameter sind in der Fachinformation Abschnitt 4.2 enthalten.</li> <li>- Empfehlungen zum Management der peripheren Ischämie durch Verabreichung der niedrigsten verträglichen Dosis zur Erreichung oder Aufrechterhaltung des arteriellen Blutdrucks und der Gewebepерfusion sind in der Fachinformation in Abschnitt 4.4 enthalten.</li> </ul>

	Andere routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung, die über die Produktinformation hinausgehen: Keine Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtig
--	---

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Keine abweichenden Angaben.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Keine.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Keine.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen zur Anwendung von Angiotensin-II wurden der Fachinformation zu Angiotensin-II (Giapreza<sup>®</sup>) entnommen [1].

Angaben zum Risk-Management Plan wurden aus dem EPAR entnommen [2].

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency, Fachinformation - Giapreza. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_en.pdf), [Aufgerufen am: 29.06.2021]. 2021

2. European Medicines Agency, Assessment report Giapreza. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report_en.pdf), [Aufgerufen am: 25.03.2021]. 2019

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	<i>Prophylaxe von venösen Thromboembolien</i>	Seite 4, Abschnitt 4.4 Es sollte gleichzeitig eine Prophylaxe von venösen Thromboembolien angewendet werden, es sei denn, eine solche ist während der Behandlung mit Giapreza® kontraindiziert. Eine nicht-pharmakologische Prophylaxe kann in Erwägung gezogen werden, wenn eine pharmakologische Prophylaxe kontraindiziert ist.	Ja, aber nichtzutreffend, da es sich bei der Behandlung mit Angiotensin-II ausschließlich um eine stationäre Leistung handelt.

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Fachinformation: 23.06.2021

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Entfällt.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Stand: 2. Quartal 2021 [1]

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Entfällt.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM).  
URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf),  
[Aufgerufen am: 29.06.2021]. 2021