

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Angiotensin-II-Acetat gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.07.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat im Vergleich mit einer optimierten Standardtherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung der refraktären Hypotonie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben	optimierte Standardtherapie ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, interpretiert diese allerdings so, dass eine optimierte Standardtherapie aus mindestens 2 Vasopressoren bestehen müsse. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Zwar können gemäß der deutschen S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge und der Leitlinie der Surviving Sepsis Campaign (SSC) Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit Noradrenalin nicht ansprechen, mit einem zweiten Vasopressor behandelt werden. Jedoch kann die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt in einer akuten und lebensbedrohlichen Notfallsituation patientenindividuell auch andere Therapiestrategien bzw. Therapien einsetzen. Zudem finden sich in den Leitlinien keine Empfehlungen, ab welcher Noradrenalinosis ein 2. Vasopressor hinzugegeben werden soll.

Abweichend vom pU wird die Anzahl der eingesetzten Vasopressoren in der vorliegenden Situation daher nicht als Kriterium für die Umsetzung einer optimierten Standardtherapie festgelegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs (randomisierte kontrollierte Studien) mit einer Mindestdauer von 28 Tagen herangezogen. Eine längere Beobachtungsdauer wäre insbesondere zur Erfassung des Langzeitüberlebens und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wünschenswert.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie ATHOS-3.

Bei der Studie ATHOS-3 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Angiotensin-II-Acetat mit Placebo jeweils zusätzlich zu einer Vasopressortherapie verglichen wird. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer katecholaminrefraktären Hypotonie, definiert als Katecholamin-Gesamtbedarf von $> 0,2 \mu\text{g/kg/min}$ über 6–48 Stunden, um den mittleren arteriellen Druck (MAP) auf einem Niveau von 55–70 mmHg zu erhalten, und einem klinischen High-Output-Schock eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten eine adäquate Volumensubstitution erhalten haben und einen kardiovaskulären Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score von 4 aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 344 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Angiotensin-II-Acetat (N = 172) oder einer Behandlung mit Placebo (N = 172) zugeteilt.

In der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten 6–48 Stunden vor der Randomisierung eine Vasopressortherapie, die optimiert wurde, um einen Ziel-MAP von möglichst ≥ 65 mmHg zu erreichen. Die Patientinnen und Patienten, die nach diesem Zeitraum die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anschließend auf die Behandlungsarme Angiotensin-II-Acetat bzw. Placebo randomisiert. Je nach Behandlungsphase und MAP wurden die Studienmedikation und die Vasopressortherapie in beiden Studienarmen über 48 Stunden angepasst, wobei für den Zeitraum 0–3 Stunden nach Möglichkeit keine Änderungen an der Vasopressordosis vorgenommen werden sollten. Angiotensin-II-Acetat wurde weitgehend gemäß Fachinformation angewendet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die MAP-Ansprechrates nach 3 Stunden. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Patientinnen und Patienten in der Studie ATHOS-3 erhielten eine angemessene Flüssigkeitstherapie, sowie eine Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung durch systemische Antiinfektiva.

Die vor Studienbeginn optimierte Vasopressortherapie sollte ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation für 3 Stunden nicht geändert werden. Ausnahmen davon waren möglich, wenn der Patient bzw. die Patientin trotz Anpassung der Studienmedikation hypotensiv blieb oder hypertensiv wurde. Eine Dosiserhöhung der Vasopressortherapie war zudem jederzeit nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes möglich. Der durchschnittliche MAP ist auch bei Patientinnen und Patienten im Placeboarm in den ersten 3 Stunden angestiegen und es wurden in diesem Zeitraum bei 47 Patientinnen und Patienten im Placeboarm Anpassungen in der Vasopressortherapie vorgenommen. In der Studie ATHOS-3 wird daher insgesamt, trotz der Limitationen in den ersten 3 Stunden, von einer ausreichend optimierten Vasopressortherapie ausgegangen. Die Limitationen tragen jedoch zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit bei.

Insgesamt kann die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Therapie als hinreichend optimierte Standardtherapie angesehen werden.

Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 relevant

Der pU zieht in Modul 4 A eine Teilpopulation der Studie ATHOS-3 für die Nutzenbewertung heran. Diese umfasst Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens 2 Vasopressoren behandelt wurden. Für die Nutzenbewertung sind, entsprechend des Anwendungsgebiets von Angiotensin-II-Acetat, jedoch alle Patientinnen und Patienten relevant, die trotz vorheriger Vasopressortherapie hypotensiv blieben. Diese Patientinnen und Patienten sind in der Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 abgebildet. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 herangezogen.

Eingeschränkte Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3

Bei der Studie ATHOS-3 handelt es sich um eine internationale Studie, bei der nur etwa 10 % der Patientinnen und Patienten aus Europa eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse der Studie ATHOS-3 sind nur eingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da sich die europäischen Patientinnen und Patienten in der Studie ATHOS-3 hinsichtlich ihrer Prognose und der eingesetzten Therapie deutlich von den restlichen Patientinnen und Patienten unterscheiden. In den Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde, stehen zwar vergleichbare Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, welche auch in Deutschland zugelassen sind und von der deutschen S3-Leitlinie als Therapieoptionen benannt werden, allerdings scheint sich die tatsächliche Handhabung im medizinischen Alltag deutlich zu unterscheiden. Neben diesen Aspekten ist zudem unklar, inwieweit die Therapie europäischer Patientinnen und Patienten den deutschen Versorgungskontext abbildet, da auch innerhalb Europas unterschiedliche Therapien zugelassen sind und sich die Standards in der Intensivbehandlung

unterscheiden können. Die eingeschränkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext führt zu einer Einschränkung der Aussagesicherheit.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für alle eingeschlossenen Endpunkte jeweils als niedrig eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund der eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird die Aussagesicherheit der Studie ATHOS-3 als eingeschränkt angesehen. Zudem tragen die Limitationen in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur eingeschränkten Aussagesicherheit bei. Daher können unabhängig von einem niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial auf Basis der verfügbaren Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Gesamtmortalität (Tag 28)

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Absetzen der künstlichen Beatmung

Für den Endpunkt Absetzen der künstlichen Beatmung liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Entlassung aus der Intensivstation

Für den Endpunkt Entlassung aus der Intensivstation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Absetzen der Nierenersatztherapie

Für den Endpunkt Absetzen der Nierenersatztherapie liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ATHOS-3 wurden keine Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Embolie- und Thromboseereignisse (SUEs), periphere Ischämie (SUEs)

Für die Endpunkte Embolie- und Thromboseereignisse (SUEs) und periphere Ischämie (SUEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Arrhythmien

Für den Endpunkt Arrhythmien liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie im Vergleich zur optimierten Standardtherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Studie ATHOS-3 zeigen sich weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärer Hypotonie bei einem septischen oder anderen

distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat + optimierte Standardtherapie gegenüber der optimierten Standardtherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat.

Tabelle 3: Angiotensin-II-Acetat – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
refraktäre Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock ^b , die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen oder anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben	optimierte Standardtherapie ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie ATHOS-3 wurden größtenteils Patientinnen und Patienten mit septischem Schock eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit einem anderen distributiven Schock übertragen werden können.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen optimal intensivmedizinisch behandelt werden. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.