

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Angiotensin-II-Acetat (Hypotonie)

Vom 6. Januar 2022

## Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..</b>	<b>3</b>
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat (Giapreza) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung .....	11
<b>2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>12</b>
<b>2.4 Therapiekosten .....</b>	<b>12</b>
<b>3. Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>15</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>15</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Angiotensin-II-Acetat ist der 15. Juli 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Juli 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung

und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat (Giapreza) gemäß Fachinformation**

„GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.“<sup>1</sup>

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.01.2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben

Eine optimierte Standardtherapie.

Hinweis: Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

---

<sup>1</sup> Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat bestätigt, dass es sich beim deutschen Zulassungstext um einen Übersetzungsfehler handelt, sodass für die Nutzenbewertung auf die „und-Verknüpfung“ (analog zum englischen Zulassungstext) abgestellt wird.

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

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

Im Anwendungsgebiet zur Behandlung des anaphylaktischen-, septischen- und neurogenen Schocks kommen neben Kolloid- bzw. Kristalloidlösung folgende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Eignung des Arzneimittels für die Patienten in Frage:

Norepinephrin, Dopamin, Epinephrin, Argipressin, Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium, Dimetindenmaleat, Triamcinolonacetonid.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt eine nicht-medikamentöse Behandlung nicht in Betracht.
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Derzeit ist kein Arzneimittel zur gezielten Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, 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. Dies gilt sowohl für Patienten, die unter einer Therapie mit Katecholaminen hypotensiv bleiben, als auch für die Patienten, die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben.

Da gemäß Anwendungsgebiet die Behandlung einer Hypotonie bei Erwachsenen mit septischem oder anderem distributivem 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 Patientinnen und 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.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Angiotensin-II-Acetat wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einem septischen oder anderen distributiven Schock, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie ATHOS-3 vor, in der Angiotensin-II-Acetat gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Vasopressortherapie untersucht wird. In die Studie wurden 344 Erwachsene mit einer katecholaminrefraktären Hypotonie, definiert als Katecholamin-Gesamtbedarf von  $> 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  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 SOFA<sup>2</sup>-Score von 4 aufweisen. Vor Randomisierung erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie 6 bis 48 Stunden eine Vasopressortherapie, die optimiert wurde und sollten damit einen Ziel-MAP von möglichst  $\geq 65$  mmHg erreichen. Die Patientinnen und Patienten, die nach diesem Zeitraum die Einschlusskriterien erfüllten, wurden anschließend auf die Behandlungsarme Angiotensin-II-Acetat bzw. Placebo randomisiert (1:1). Die Stratifizierung erfolgte nach MAP<sup>3</sup>

---

<sup>2</sup> SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

<sup>3</sup> MAP = Mean Arterial Pressure (mittlerer arterieller Druck)

zur Screeningvisite ( $< 65 / \geq 65$  mmHg) und APACHE II-Score<sup>4</sup> ( $\leq 30 / 31-40 / \geq 41$  Punkte). Von den randomisierten Personen wurden 163 im Angiotensin-II-Arm und 158 im Placebo-Arm mit der Studienmedikation behandelt (mITT-Population<sup>5</sup>). Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten ca. 63 Jahre alt, wobei die Mehrheit der Patienten männlich waren (56 % im Angiotensin-Arm, 65 % im Placebo-Arm). Etwa Dreiviertel der Personen kamen aus Nordamerika, ca. 16 % aus Australien/Neuseeland und ca. 11 % aus Europa. Der MAP lag zu Behandlungsbeginn im Mittel bei ca. 66 mmHg.

Je nach Behandlungsphase und MAP wurden die Studienmedikation und die Vasopressorthapie in beiden Studienarmen über 48 Stunden angepasst, wobei für den Zeitraum 0 bis 3 Stunden nach Möglichkeit keine Änderungen an der Vasopressordosis vorgenommen werden sollten. Im Angiotensin-II-Arm war im Zeitraum 0 bis 3 Stunden eine Höchstdosis von 200 ng/kg/min erlaubt, die zugelassene Maximaldosis von Angiotensin-II-Acetat in diesem Zeitraum beträgt jedoch gemäß Fachinformation 80 ng/kg/min. Etwa 16 % der Patientinnen und Patienten erhielten in diesem Zeitraum eine Dosis oberhalb der zugelassenen Maximaldosis.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug im Angiotensin-II-Arm 47 Stunden und im Placebo-Arm 40 Stunden. Alle Patientinnen und Patienten sollten für mindestens 7 Tage (bzw. mindestens 3 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) beobachtet und in einer zusätzlichen Nachkontrolle 28 Tage nach Behandlungsbeginn untersucht werden.

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

### *Relevante Population für die Nutzenbewertung*

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung und Nutzenbewertung lag ein Übersetzungsfehler der deutschen Fachinformation vor. Der deutsche Text der Fachinformation „GIAPREZA ist für die Behandlung der refraktären Hypotonie bei Erwachsenen mit einem septischen oder anderen distributiven Schock indiziert, die trotz einer angemessenen Wiederherstellung des Volumens und der Anwendung von Katecholaminen **oder** anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben (siehe Abschnitt 5.1).“ weicht von der ursprünglichen Formulierung im englischen Zulassungstext ab: „*GIAPREZA is indicated for the treatment of refractory hypotension in adults with septic or other distributive shock who remain hypotensive despite adequate volume restitution and application of catecholamines **and** other available vasopressor therapies (see section 5.1)*“.

Auf Nachfrage bei der deutschen Zulassungsbehörde Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurde dieser Übersetzungsfehler bestätigt, sodass für die Nutzenbewertung auf die „und-Verknüpfung“ (analog zum englischen Zulassungstext) abgestellt wird. Zum Zeitpunkt der Beschlussfassung lag noch keine geänderte deutsche Fachinformation vor; eine Anpassung wird nach Auskunft des BfArM zeitnah erfolgen.

Darüber hinaus wurde das BfArM aufgrund der Diskussion aus der mündlichen Anhörung zu der zugelassenen Indikation angefragt. Dabei bestätigte das BfArM, dass die Indikation sowohl die Behandlungssituation „zusätzlich zu Katecholaminen“ („Second-Line“) als auch Patienten,

---

<sup>4</sup> APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

<sup>5</sup> mITT = modifizierte Intention to treat

die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv („Third-Line“) bleiben, umfasst.

Die Interpretation der Indikationsformulierung seitens des BfArM ergebe sich anhand der Ausführungen der Fachinformation sowie des EPAR<sup>6</sup>.

Vor diesem Hintergrund ist für die Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 relevant. Diese Gesamtpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, die als Vortherapie ein oder mehrere Katecholamine und ggf. zusätzlich einen weiteren Vasopressor erhielten. Ein Großteil (etwa 70 %) der Patientinnen und Patienten in der Studie wiesen mindestens zwei Vasopressoren als Vortherapie auf.

Der pharmazeutische Unternehmer legt sowohl die Ergebnisse der Gesamtpopulation als auch einer Teilpopulation der Studie ATHOS-3 vor, welche nur jene Patientinnen und Patienten umfasst, die zuvor mit mindestens zwei Vasopressoren behandelt wurden, da diese Teilpopulation aus seiner Sicht der zulassungsrelevanten Population entspreche. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Ergebnisse der Teilpopulation heran. Diese Teilpopulation wurde im Nachgang zur mündlichen Anhörung in einem Addendum durch das IQWiG ausgewertet.

Aufgrund der Klarstellung des BfArM ist davon auszugehen, dass die vorgelegte Teilpopulation nicht dem gesamten zugelassenen Anwendungsgebiet von Angiotensin-II-Acetat entspricht und somit die Daten der Teilpopulation nicht ausreichend sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat. In Konsequenz wird vorliegend die Gesamtpopulation herangezogen.

#### *zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine optimierte Standardtherapie festgelegt, von der insbesondere die Flüssigkeitstherapie, die Therapie mit Vasopressoren und die Therapie mit Antibiotika umfasst sind. Insgesamt kann die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Therapie als hinreichend optimierte Standardtherapie angesehen werden.

Hinsichtlich der Flüssigkeitstherapie war für den Einschluss in die Studie ATHOS-3 Voraussetzung, dass alle Patientinnen und Patienten vor Beginn der Vasopressortherapie eine Flüssigkeitstherapie mit mindestens 25 ml/kg einer Kristalloid- oder Kolloidlösung erhalten hatten und gemäß Prüffärztin bzw. Prüfarzt eine adäquate Volumensubstitution vorlag. Nach der initialen Flüssigkeitstherapie sollte nach Möglichkeit auf eine weitere Flüssigkeitsgabe verzichtet werden, jedoch war die Gabe von bis zu 750 ml Flüssigkeit während der ersten 3 Behandlungsstunden erlaubt. Auch der Einsatz von Kolloiden und Kristalloiden in der Studie ATHOS-3 ist sachgerecht da in den Leitlinien<sup>7,8</sup> zwar nur der Einsatz von Kristalloiden empfohlen wird; diese Empfehlung jedoch lediglich darauf beruht, dass Kolloide mit höheren Kosten verbunden sind. Auch wenn in der Studie eine initiale Flüssigkeitstherapie mit

---

<sup>6</sup> siehe Ausführungen im EPAR [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) auf Seite 82: „Therefore, the indication can be interpreted as a second line therapy, in addition to catecholamines, or third line therapy in addition to catecholamines and other available vasopressor therapies, which is consistent with the data generated by the company, [...]“

<sup>7</sup> S3-Leitlinie Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge, 2018  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/079-001l\\_S3\\_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge\\_2020-03\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001l_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf)

<sup>8</sup> Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock, 2016,  
<https://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

mindestens 25 ml/kg anstatt der in den Leitlinien empfohlenen mindestens 30 ml/kg eingesetzt wurde, lag der zentralvenöse Druck (CVP) bei den Patientinnen und Patienten zu Behandlungsbeginn bei etwa 13 mmHg und damit etwas über dem Ziel von 8–12 mmHg<sup>9</sup>, das bei der sogenannten „early goal-directed therapy“ empfohlen wird. Insgesamt wird daher die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Flüssigkeitstherapie als angemessen bewertet.

Nach der Flüssigkeitstherapie erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie eine Vasopressortherapie, die 6 bis 48 Stunden vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation angepasst wurde, um einen Ziel-MAP von möglichst  $\geq 65$  mmHg zu erreichen. Fast alle Patientinnen und Patienten erhielten dabei Noradrenalin, ca. 51 % zudem einen weiteren Vasopressor und etwa 20 % erhielten mehr als zwei Vasopressoren. Zu Behandlungsbeginn lag der MAP durchschnittlich bei 66 mmHg. Ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation sollten für 3 Stunden keine Änderungen an der Vasopressordosis mehr vorgenommen werden, jedoch war eine Anpassung möglich, wenn der Patient bzw. die Patientin trotz Anpassung der Studienmedikation hypotensiv blieb (MAP  $\leq 59$  mmHg) oder hypertensiv wurde (MAP  $\geq 85$  mmHg). Außerdem war eine Dosiserhöhung der Vasopressortherapie jederzeit nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes möglich.

Die durchschnittliche MAP-Werte stiegen sowohl im Angiotensin- als auch im Placebo-Arm während der ersten 3 Stunden der Behandlung an. Darüber hinaus gibt der pharmazeutische Unternehmer an, dass in dem Zeitraum der ersten 3 Stunden bei 47 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm Anpassungen in der Vasopressortherapie vorgenommen wurden. Insgesamt wird daher davon ausgegangen, dass in der Studie ATHOS-3, trotz der Limitationen in den ersten 3 Stunden, von einer ausreichend optimierten Vasopressortherapie ausgegangen wird.

Des Weiteren wurden in der Studie ATHOS-3 ca. 99 % der Patientinnen und Patienten mit systemischen Antiinfektiva behandelt. Informationen wie z. B. zu Art und Dosierung der Therapie liegen nicht vor, der pharmazeutische Unternehmer gibt jedoch an, dass es sicher sei, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer vermuteten oder gesicherten Sepsis Antibiotika erhielten und in der vorliegenden lebensbedrohlichen Situation davon auszugehen sei, dass alle antibiotischen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden und gemäß allgemeiner Praxis eine Therapieanpassung bei Erregernachweis vorgenommen wurde. Da ca. 80 % der Patientinnen und Patienten eine gesicherte Sepsis vorwiesen, wird davon ausgegangen, dass in der Studie eine angemessene Therapie mit Antibiotika zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung durchgeführt wurde.

Insgesamt kann die in der Studie ATHOS-3 eingesetzte Therapie trotz der sich im Studienprotokoll befindlichen Einschränkungen als hinreichend optimierte Standardtherapie angesehen werden und es ist vorliegend von einer adäquaten Versorgung der Patientinnen und Patienten auszugehen.

Unabhängig davon bestehen Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studie ATHOS-3 auf den deutschen Versorgungskontext. In der ATHOS-3-Studie waren nur etwa 10 % der Studienteilnehmer aus Europa. Diese europäischen Patientinnen und Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer Prognose und der eingesetzten Therapie deutlich von den restlichen Patientinnen und Patienten. Neben diesen Aspekten ist zudem unklar, inwieweit die Therapie europäischer Patientinnen und Patienten den deutschen Versorgungskontext

---

<sup>9</sup> Rivers et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345(19): 1368-1377. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307>.



abbildet, da auch innerhalb Europas unterschiedliche Therapien zugelassen sind und sich die Standards in der Intensivbehandlung unterscheiden können.

## **Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3<sup>10</sup>**

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Bei der Gesamtmortalität zu Tag 28 zeigen sich bei der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Morbidität

Hinsichtlich der Morbidität zeigen sich in der Gesamtpopulation beim Endpunkt „Entlassung aus der Intensivstation“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunkte „Absetzen der künstlichen Beatmung“ und „Absetzen der Nierenersatztherapie“ liegen aus der Studie ATHOS-3 keine verwertbaren Daten vor.

#### *Absetzen der künstlichen Beatmung*

Der Endpunkt „Absetzen der künstlichen Beatmung“ ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Ende der künstlichen Beatmung. Im Dossier liegen Auswertungen mit einem Beobachtungszeitraum von 7 Tagen vor. Diese Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten künstlich beatmet wurde, sodass der Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

#### *Absetzen der Nierenersatztherapie*

Der Endpunkt „Absetzen der Nierenersatztherapie“ ist definiert als Zeitraum zwischen Behandlungsbeginn und Absetzen der Nierenersatztherapie und wurde als Zulassungsaufgabe post hoc ausgewertet. Die vorgelegten Auswertungen berücksichtigen nur Patientinnen und Patienten, die zu Behandlungsbeginn ein akutes Nierenversagen erlitten hatten, welches eine Nierenersatztherapie erforderlich machte. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen jedoch aufgrund der potenziellen Verschlechterung der Organfunktionen grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten unter dem Risiko, während des Studienzeitraums ein akutes Nierenversagen zu entwickeln. Der in die Auswertung eingegangene Anteil der Patientinnen und Patienten ist insgesamt so gering, dass eine Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Nierenersatztherapie zu Studienbeginn allein keine Aussagen für alle Patientinnen und Patienten in der Studie erlaubt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse zeigen, dass nach 7 Tagen jedoch noch ein Großteil der Patientinnen und Patienten eine Nierenersatztherapie benötigte, sodass der Median bei dieser Auswertung nicht erreicht wurde. Der Beobachtungszeitraum von 7 Tagen ist daher zu kurz, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

---

<sup>10</sup> Die Gesamtpopulation der Studie ATHOS-3 umfasst Patientinnen und Patienten, die als Vortherapie ein oder mehrere Katecholamine und ggf. zusätzlich einen weiteren Vasopressor erhielten und trotzdem hypotensiv sind.

### *MAP (Mean Arterial Pressure = mittlerer arterieller Druck)*

Der Endpunkt „MAP-Ansprechrage“ war der primäre Endpunkt in der Studie ATHOS-3 und wird ausschließlich ergänzend dargestellt. Der MAP stellt einen in der Behandlung des Schocks verwendeten klinischen Parameter dar mit dem die Kreislaufstabilisierung kontrolliert werden soll. Das Erreichen und Aufrechterhalten des MAP ist zentral bei der Therapiesteuerung dieser Patientengruppe. Zielwerte können allerdings individuell unterschiedlich sein. Darüber hinaus ist in der vorliegenden akuten Krankheitssituation eine direkte Erhebung einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik durchführbar. Daher ist der Endpunkt somit nicht zur Beurteilung des Zusatznutzen heranziehbar.

### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie ATHOS-3 nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die aufgetretenen UEs stark von Ereignissen der Grunderkrankung überlagert, da sich die Grunderkrankung durch das Versagen verschiedener Organe in zahlreichen unterschiedlichen Symptomen äußert und die Unterscheidung zwischen Nebenwirkungen der Invention und Ereignissen der Grunderkrankung somit nicht eindeutig möglich ist. Daher werden Ergebnisse zu den Nebenwirkungen, die UEs beinhalten, die auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind, als Mischung aus Symptomatik und Nebenwirkungen interpretiert.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich in der Gesamtpopulation hinsichtlich der Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)“ sowie im Detail bei den spezifischen UEs „Embolie- und Thromboseereignisse (SUE)“ und „periphere Ischämie (SUE)“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „Arrhythmien“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse der prädefinierten Auswertungen (SMQ<sup>11</sup> Herzrhythmusstörungen und SMQ Torsade de pointes/QT-Verlängerung) legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Stattdessen wurde eine Auswertung zu sogenannten kardialen UEs von besonderem Interesse vorgelegt, bei denen jedoch auch akute Myokardinfarkte berücksichtigt wurden, die gemäß der prädefinierten Auswertung über die SMQs nicht zu den Arrhythmien zählen.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur optimierten Standardtherapie liegen Ergebnisse aus der Studie ATHOS-3 vor. Da das Anwendungsgebiet gemäß Auskunft des BfArM sowohl die Behandlung von Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Katecholaminen als auch jene, die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, umfasst, wird die Gesamtpopulation der Studie berücksichtigt. Die Daten der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die zuvor mit mindestens zwei Vasopressoren behandelt wurden, bilden das Anwendungsgebiet für die Bewertung des Zusatznutzens von Angiotensin-II-Acetat nicht ausreichend ab.

---

<sup>11</sup> SMQ = Standardisierte MedDRA-Abfrage

Für die Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität konnte für den Endpunkt „Entlassung aus der Intensivstation“ kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Für die Endpunkte „Absetzen der künstlichen Beatmung“ sowie „Absetzen der Nierenersatztherapie“ lagen keine verwertbaren Daten vor.

In der Kategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau ergeben sich weder Vor- noch Nachteile für Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur optimierten Standardtherapie. Es wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Giapreza“ mit dem Wirkstoff „Angiotensin-II-Acetat“.

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

Da das Anwendungsgebiet gemäß Auskunft des BfArM sowohl die Behandlung von Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Katecholaminen als auch jene, die unter einer Therapie mit Katecholaminen und anderen verfügbaren gefäßverengenden Therapien hypotensiv bleiben, umfasst, wird die Gesamtpopulation der Studie berücksichtigt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA die optimierte Standardtherapie (insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung wird die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie ATHOS-3 herangezogen, in der Angiotensin-II-Acetat gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Vasopressortherapie untersucht wird.

Für die Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität konnte für den Endpunkt „Entlassung aus der Intensivstation“ kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Für die Endpunkte „Absetzen der künstlichen Beatmung“ sowie „Absetzen der Nierenersatztherapie“ lagen keine verwertbaren Daten vor.

In der Kategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau ergeben sich weder Vor- noch Nachteile für Angiotensin-II-Acetat im Vergleich zur optimierten Standardtherapie.

Es wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

## **2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die angegebene Spanne von ca. 3 980 bis 37 625 Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet.

Die untere Grenze ergibt sich aus den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt für die Herleitung der Patientenzahlen nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit distributivem Schock, die einen Intensivaufenthalt mit einem Monitoring haben und selektiert diese mit dem Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Code 8-932 (Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf mit Messung des Pulmonalarteriendruckes). Insgesamt ist nicht nachvollziehbar, warum diese Einschränkung der Zielpopulation vorgenommen wurde, da die Fachinformation dies nicht vorsieht. Vor diesem Hintergrund wird diese Angabe als eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation erachtet. Ohne diese Einschränkung mittels OPS-Code 8-932 ergibt sich eine Obergrenze von 37 625 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, welche als möglicherweise überschätzt angesehen wird.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Giapreza (Wirkstoff: Angiotensin-II-Acetat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Angiotensin-II-Acetat soll nur von einer/einem in der Schockbehandlung erfahrenen Ärztin/Arzt durchgeführt werden und ist für die Anwendung als akute Behandlung und im Krankenhaus vorgesehen.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da die optimierte Standardtherapie der refraktären Hypotonie mit einem septischen oder anderen distributiven Schock patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt eine optimierte Standardtherapie zur Behandlung der refraktären Hypotonie mit einem septischen oder anderen distributiven Schock und der zugrundeliegenden Erkrankung sowohl im Rahmen

des zu bewertenden Arzneimittels Angiotensin-II-Acetat, als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Von der Standardtherapie sind insbesondere Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren und Antibiotika umfasst.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die Erhaltungsdosis herangezogen. Die Erhaltungsdosis von Angiotensin II Acetat sollte gemäß Fachinformation 40 ng/kg pro Minute nicht überschreiten. Es können niedrige Dosen von bis zu 1,25 ng/kg pro Minute angewendet werden.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Angiotensin-II-Acetat	1 x 48 Stunden	1	2	2
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>12</sup>.

<sup>12</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirk- stärke/ Behand- lungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Angiotensin-II- Acetat	1,25 ng/kg – 40 ng/KG kg/min	0,2772 mg - 8,8704 mg	1 x 2,5 mg - 2 x 2,5 mg	2	2 x 2,5 mg - 4 x 2,5 mg
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				

#### Kosten:

Angiotensin-II-Acetat ist in der Lauer-Taxe als Klinikpackung gelistet. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird – abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe – der Einkaufspreis der Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuersatzes von 19 % zugrunde gelegt.

Die Kosten für die optimierte Standardtherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Zu bewertendes Arzneimittel		
Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten der Einzelpackung (zzgl. Mehrwertsteuer)
Angiotensin-II-Acetat	10 IFK <sup>13</sup>	1500,-€
+ optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		

<sup>13</sup> Aus dem Gebinde von 10 IFK wird ein Verbrauch von 2 - 4 Packungen angenommen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
optimierte Standardtherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 15. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Angiotensin-II-Acetat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Juli 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des

Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Angiotensin-II-Acetat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 22. November 2021 statt.

Mit Schreiben vom 23. November 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Dezember 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 21. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	16. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2021 23. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	30. November 2021 14. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Januar 2022



Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken