

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

20.03.2023

Statens legemiddelverk

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Oppsummering

Formål

Forenklet metodevurdering av Giapreza (angiotensin II). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader i henhold til bestilling ID2019_004 og godkjent preparatomtale.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (sist oppdatert 03.05.2022):

En forenklet metodevurdering (effekt og kostnader) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

Denne metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av PAION Deutschland GmbH, som har levert en oppsummering av relevante effekt- og sikkerhetsdata, og en kostnadsanalyse med budsjettvirkninger.

Bakgrunn

Metodevurderingen omhandler Giapreza til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk, det vil si pasienter som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer. Den generelle kliniske effekten av Giapreza ved denne indikasjonen er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Om sykdom/tilstand

Sjokk er en livstruende tilstand som karakteriseres av utilstrekkelig blodsirkulasjon til å møte kroppens metabolske behov. Sirkulasjonssvikt krever rask behandling i sykehus hvis livet skal reddes. Behandlingen rettes mot å sikre organperfusjon gjennom reetablering av tilstrekkelig blodtrykk, mens den underliggende årsaken til sjokk blir identifisert og behandlet. Distributivt sjokk er en form av sjokk som ofte skyldes sepsis (septisk sjokk) eller anafylaktisk reaksjon (allergisk sjokk). Vanlige kliniske tegn på distributivt sjokk er kald og klam hud, sløret bevissthet og sterkt nedsatt eller opphevet urinproduksjon. De fleste pasienter er også hypotensive med et systolisk blodtrykk (overtrykk) på under 90 mmHg eller har et fall i systolisk blodtrykk på minst 40 mmHg.

Pasientgrunnlag

Legemiddelverket har vært i kontakt med medisinske fageksperter, som estimerer at det er mellom 1 000 og 1 500 pasienter i Norge per år med refraktær hypotensjon ved distributivt sjokk, og som kan være kandidater for metoden. Pasientestimatet er beheftet med usikkerhet.

Behandling av refraktær hypotensjon ved distributivt sjokk i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen nasjonale retningslinjer eller handlingsprogram for behandling av sjokk. Det foreligger imidlertid internasjonale retningslinjer for behandling av sepsis og septisk sjokk, oppdatert i 2021.

Målet med behandling av hypotensjon ved septisk eller andre typer distributive sjokk er å oppnå et middelarteretrykk ≥ 65 mmHg. Behandling består av adekvat væskerestitusjon, som suppleres med vasopressor. I førstelinje benyttes som regel noradrenalin, et katekolamin. Ved fortsatt hypotensjon,

behandles pasientene med vasopressin. Ved utilstrekkelig respons, det vil si refraktær hypotensjon, finnes det ikke flere behandlingsalternativer utenom doseøkning av dagens vasopressorer. Høye doser medfører økt risiko for uheldige bivirkninger.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Sjokk er en livstruende tilstand, hyppigst sett i sykehus i forbindelse med skader, akutt hjertesykdom, lungeemboli, sepsis eller anafylaksi. Den mest vanlige årsaken til distributivt sjokk er sepsis. Sepsis er hyppig årsak til innleggelse i sykehus med særlig høy belastning på intensivenheter. Septisk sjokk har en sykehusdødelighet på over 40 %. Dødeligheten er høyere hos pasienter behandlet med høye vasopressor-doser.

Effektdokumentasjon

Effekt av Giapreza ved behandling av refraktær hypotensjon hos aktuell pasientpopulasjon er dokumentert gjennom MT-utstedelsen. Studien som ligger til grunn for MT-søknaden er ATHOS-3, som også danner dokumentasjonsgrunnet for denne metodevurderingen. ATHOS-3 er en internasjonal, multisenter, randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet fase III-studie. Studien bekrefter at Giapreza øker blodtrykket hos pasienter med refraktær hypotensjon på grunn av distributivt sjokk, hvorav de aller fleste hadde septisk sjokk. Overlevelse er numerisk forbedret i Giapreza-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen i studien, men resultatene er ikke signifikante. For endring fra baseline i vasopressordoser over tid, tid i intensivavdelingen, tid på ventilator og tid innlagt på sykehus er det ikke observert signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene.

Kostnader

Med bakgrunn i offentlig pris for Giapreza og den gjennomsnittlige dosen som ble brukt i den kliniske studien, hvorpå dosering i preparatomtalen baseres, koster behandling med Giapreza omtrent 25 500 NOK per pasient (maksimal AUP inkludert mva¹). Dette er en gjennomsnittlig kostnad per behandling av hypotensjon ved distributivt sjokk. Individuell variasjon i dosen som kreves for å oppnå og opprettholde det ønskede blodtrykket, vil føre til tilsvarende variasjon i legemiddelkostnaden per pasient.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Giapreza ved behandling av refraktær hypotensjon ved distributivt sjokk vil være om lag 32 millioner NOK (maksimal AUP inkludert mva.) i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

ATHOS-3 studien er en fase III-studie som undersøker effekt og sikkerhet ved behandling med Giapreza sammenlignet med placebo hos pasienter med distributivt sjokk og katekolaminresistent hypotensjon (CRH). Pasientpopulasjon og komparator i studien anses som relevant for norsk klinisk praksis, basert på innspill fra medisinske fageksperter. Alle studiepasientene fikk samtidig behandling med vasopressorer, men dosene kunne ikke endres i løpet av de første tre timene på behandling. I klinisk praksis vil vasopressor-doser derimot bli justert avhengig av hvordan tilstanden utvikler seg.

¹ apotekets maksimale utsalgspris inkludert merverdiavgift,

Det primære effektendepunktet i ATHOS-3 er økning i middelarteretrykket. Studien bekrefter at Giapreza øker blodtrykket hos aktuell pasientpopulasjon. Dette er imidlertid et surrogatendepunkt. Overlevelse og tid i intensivavdeling og på ventilator, anses som mer klinisk relevante utfallsmål i denne sammenhengen. Disse er kun eksplorative endepunkter i studien, og relevante resultater bør derfor tolkes med forsiktighet. Forebygging av progresjon eller reversering av organskader er også relevant. Det primære endepunktet er heller ikke i tråd med anbefalinger om bruk av død uansett årsak som utfallsmål i bekreftende sepsisrelaterte studier.

Bivirkninger rapportert med Giapreza i ATHOS-3 er generelt allerede beskrevet i litteraturen. Det er høyere risiko for tromboemboliske hendelser med Giapreza sammenlignet med andre vasopressorer. En av de medisinske fagekspertene, som Legemiddelverket har vært i kontakt med, oppgir at Giapreza ser ut til å gi mindre bivirkninger på hjertet sammenlignet med noradrenalin som er standard førstelinje-vasopressor i norsk klinisk praksis. Reduserte doser av andre vasopressorer gjennom en mer multi-modal behandling kan også regnes som fordelaktig. Da kan høye doser av enkeltmedikamenter og tilhørende bivirkninger unngås. Den andre fageksperten er enig i dette.

EMA har vurdert at Giapreza gir en nytte som overstiger risikoen ved den relevante godkjente indikasjonen. Giapreza fikk MT under forutsetning av at PAION gjennomfører og sender inn effektresultater fra ytterligere en klinisk studie med minst 400 deltakere (minst 50 % av disse fra Europa) ved utgangen av andre kvartal i 2024 (betinget MT). Studien vil også gi ytterligere sikkerhetsdata på for eksempel iskemiske og tromboemboliske hendelser ved bruk av Giapreza.

Basert på innspill fra de to medisinske fagekspertene, er antall pasienter som forventes å behandles med Giapreza i norsk klinisk praksis svært usikkert. Usikkerheten overføres til budsjettkonsekvensene. For mer informasjon se kapittel 4.3. Det er estimert en årlig budsjettkonsekvens for legemiddelbudsjettet på ca. 32 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) i det femte budsjettåret, gitt at nye data bekrefter at Giapreza forbedrer overlevelse. Dersom pasientgrunnet er underestimert, vil det bety at budsjettkonsekvensen over også er underestimert. Giapreza kan føre til bruk av lavere doser av dagens vasopressorer og kortere opphold i intensivavdelinger. Dette er foreløpig ikke godt nok dokumentert i den kliniske studien, men dersom dette blir bekreftet av ny dokumentasjon, kan det redusere spesialisthelsetjenestens totale budsjett.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	8
ORDLISTE	10
1 BAKGRUNN	12
1.1 Problemstilling	12
1.2 Refraktær hypotensjon ved distributivt sjokk	12
1.2.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger i norsk klinisk praksis	13
1.2.2 Pasientgrunnlag.....	15
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	17
1.4 Behandling med angiotensin II	18
1.4.1 Plassering av angiotensin II i behandlingstilbudet	18
1.5 Komparator	18
1.5.1 Behandling med noradrenalin	19
1.5.2 Behandling med argininvasopressin.....	20
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	21
3 PICO	25
3.1 Pasientpopulasjon	25
3.2 Intervensjon	28
3.3 Komparator	30
3.4 Utfallsmål	31
3.4.1 Effekt	31
3.4.2 Sikkerhet.....	41
4 BUDSJETTKONSEKVENSER	43

4.1	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....	43
4.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	44
4.3	Budsjettkonsekvenser - legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten.....	45
5	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	47
	REFERANSER.....	49
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	52

Logg

Bestilling:	ID2019_004	
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering (effekt og kostnader) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.	
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk	
Legemiddelfirma:	PAION Deutschland GmbH	
Preparat:	Giapreza	
Virkestoff:	Angiotensin-II-acetat	
Indikasjon:	Behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer	
ATC-nr:	C01CX09	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet	23-08-2019	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-01-2019	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26-04-2022	
Saken fordelt saksbehandler	03-10-2022	
Klinikere kontaktet for første gang	16-11-2022	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	13-10-2022	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	ikke aktuelt	

Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	ikke aktuelt
Tid i påvente av opplysninger fra firma	7 dager
Rapport ferdigstilt:	20-03-2023
Saksbehandlingstid:	328 dager. Dette innebærer 170 dager i kø i påvente av tildeling til saksbehandler(e).
Saksutredere:	Angeliki Louiza Politi
Medisinske fagekspert:	Daniel Bergum Henrik Andreas Torp

Medisinske fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

Ordliste

µg	Mikrogram
AE	Uønskede hendelser (Adverse Events)
AKI	Akutt nyreskade
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BMI	Kroppsmasseindeks
BT	Blodtrykk
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRH	Katekolaminresistent/refraktær hypotensjon
CVP	Sentralt venetrykk
ICU	Intensivavdeling
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intent-To-Treat
KI	Konfidensintervall
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
LMWH	Lavmolekylært heparin
MAP	Middelarterietrykk
mITT	Modified Intent-To-Treat
mmHg	Millimeter kvikksølv
MVA	Merverdiavgift
NED	Noradrenalin-ekvivalent dose

OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
qSOFA	Quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment
RRT	Nyreerstatningsterapi
SD	Standard avvik
SoC	Standard og Care (dagens standard redningsbehandling)
SOFA	Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment
TEAEs	Behandlingsrelaterte bivirkninger
VTE	Venøs tromboembolisme

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Giapreza (angiotensin II). Legemiddelverket har oppsummert effekt og ressursbruk ved bruk av Giapreza i henhold til bestilling ID2019_004, og godkjent preparatomtale.

Bestillerforum for Nye metoder bestilte 28.01.2019 en forenklet metodevurdering (effekt og kostnader) av angiotensin II til behandling av lavt blodtrykk ved sjokk. Angiotensin II fikk markedsføringstillatelse (MT) 23.08.2019, og bestillingsordlyden ble oppdatert 03.05.2022 til å samsvare med godkjent indikasjon. Gjeldende bestilling er som følger:

«En forenklet metodevurdering (effekt og kostnader) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer».

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av PAION Deutschland GmbH, som består av relevant klinisk dokumentasjon og en kostnadsanalyse med budsjettvirkninger.

1.2 Refraktær hypotensjon ved distributivt sjokk

Sjokk er en livstruende tilstand som karakteriseres av utilstrekkelig blodsirkulasjon til å møte kroppens metabolske behov. Sjokk sees hyppigst i sykehus i forbindelse med blodtrykksfall på grunn av blodtap (hypovolemisk sjokk), pumpe- eller fyllingssvikt i hjertet (kardiogent eller obstruktivt sjokk), eller endret væske-distribusjon (distributivt sjokk, også kjent som blodsirkulasjons- eller omfordelingssjokk) (1). De ulike former for sjokk er i en viss grad overlappende (1).

Ved sjokk kan det i tillegg oppstå metabolsk acidose (laktacidose). Metabolsk acidose er en forstyrrelse i kroppens syrebase-balanse med overskudd av syre (2). Graden av acidose sier noe om alvorligheten. Acidosen (s-laktat, normalt 1-2 mmol/l) er en god biokjemisk markør på sjokk, både med tanke på alvorlighet, men også respons på behandling. Redusert acidose med fallende laktat tyder på effekt av behandlingen rettet mot sirkulasjonssvikt (3).

Distributivt sjokk, som denne metodevurderingen gjelder, karakteriseres av nedsatt vevsperfusjon grunnet patologisk vasodilatasjon (utvidelse av blodårer) og/eller økt permeabilitet i kapillærene (kroppens minste blodårer) som fører til en relativ hypovolemi (reduert sirkulerende blodvolum) (3). Vanlige kliniske tegn av nedsatt vevsperfusjon er kald og klam hud, sløret bevissthet og sterkt nedsatt eller opphevet diurese (urinproduksjon). De fleste pasienter vil også være hypotensive med et systolisk blodtrykk (BT) (overtrykk) på under 90 mmHg eller ha et fall i systolisk blodtrykk på 40 mmHg², og vil ha økt respirasjons- og pulsfrekvens (1, 4).

² Blodtrykk (BT) måles i mmHg som står for millimeter kvikksølv.

Distributivt sjokk kan utløses av medikamenter eller endringer i nervesystemet (nevrogent sjokk), men som oftest skyldes den sepsis (septisk sjokk) eller anafylaktisk reaksjon (allergisk sjokk) (1, 5, 6). Den reviderte definisjonen av septisk sjokk er et middelarteriestrykk (MAP)³ < 65 mmHg til tross for bruk av vasopressor og vedvarende laktatverdier (serum laktat) > 2 mmol/l til tross for adekvat væskeresuscitering i fravær av hypovolemi (7, 8). Pasienter med septisk sjokk er som regel febrile, mens de med anafylaksi kan ha andre allergiske manifestasjoner som urtikaria og bronkospasme (3).

Sepsis er en livstruende tilstand utløst av ubalansert respons på infeksjon (8). Sepsis-diagnosen stilles ved klinisk mistanke om eller bekreftet infeksjon og samtidig organ dysfunksjon, i henhold til diagnostiske konsensus-kriterier fra 2016 (7). Organ dysfunksjon er etter kriteriene definert som en endring i SOFA-skår ≥ 2 . SOFA⁴ er et validert skåringsverktøy som graderer organ dysfunksjon på en skala fra 0-4, slik at maksimal skår er 24 (9). Sepsis er hyppig årsak til innleggelse i sykehus og belastningen er særlig høy på intensiveneheter (10, 11).

1.2.1 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen nasjonale retningslinjer eller handlingsprogram for behandling av sjokk, inkludert refraktært septisk sjokk, eller andre distributive sjokk. Det foreligger imidlertid internasjonale retningslinjer for behandling av sepsis og septisk sjokk, oppdatert i 2021 (12). Den ene medisinske fageksperten som Legemiddelverket har konsultert, supplerer imidlertid med at det ofte foreligger lokale retningslinjer, og at terapikapitlet om sepsis i Norsk legemiddelhåndbok av mange regnes som autoritativt nok til å kalles en nasjonal retningslinje (13).

Ved sjokk er det viktig å gjenopprette væskebalansen og oksygenering (1). Tilstrekkelig blodvolum sikres gjennom væskebehandling, bestående som oftest av krystalloider intravenøst (fortrinnsvis Ringer-acetat). Det bør snarest mulig etableres to uavhengige gode intravenøse tilganger (3). Ved uttalt hypotensjon gis 2–4 liter Ringer-acetat i løpet av 30–60 minutter. Ved respons definert som normalt BT⁵ og redusert hjertefrekvens samt økt urinproduksjon, fortsettes nødvendig væskebehandling for å holde stabil sirkulasjon (3). Kausal behandling rettet mot årsaken til sjokk (infeksjonssanering, antibiotika, adrenalin etc.) må også foregå parallelt med symptomatisk behandling (3). Ved septisk sjokk kreves dermed også behandling med antibiotika. Det foreligger anbefalinger for bruk av antibiotika i sykehus ved septisk sjokk, utstedt av Helsedirektoratet, sist oppdatert i august 2022 (14).

I de fleste tilfellene blir pasientene adekvat væskeresuscitert med minst 1,5-3 liter krystalloider (minimum 30 ml/kg) i løpet av få timer (3)(15). Ved uttalt vedvarende hypotensjon og/ eller s-laktat ≥ 4 mmol/l, er

³ Middelarteriestrykk er det gjennomsnittlige trykket gjennom hjertets syklus i kroppens arterier og måles i millimeter kvikksølv (mmHg). Det gjenspeiler trykket som forsyner (perfunderer) organene med blod (perfusjonstrykket). Normalområdet er rundt 65–100 mmHg hos voksne.

⁴ Sequential Organ Failure Assessment. Fullstendig SOFA-skår kan i praksis kun utføres hos inneliggende pasienter i intensivavdelinger. QuickSOFA (qSOFA) er en forenklet versjon som brukes til risikovurdering både i og utenfor sykehus.

⁵ Normalt BT er definert som overtrykk (systolisk trykk) 120 mm Hg og undertrykk (diastolisk trykk) 80 mm Hg, eller en middelarteriestrykk (.

det ofte behov for behandling med vasoaktive legemiddelinfusjoner med et katekolamin som noradrenalin, adrenalin, dopamin eller dobutamin. Dette er inotrope midler⁶ (3, 5). Av de tilgjengelige vasoaktive legemidlene, benyttes som oftest noradrenalin i førstelinje (5). Noradrenalin er etablert som førstevalg ved septisk sjokk, etter de internasjonale retningslinjene for behandling av sepsis og septisk sjokk (12). Ved hypodynamisk septisk sjokk der hjerte-pumpe-funksjon er svekket (kald og fuktig hud, nedsatt minuttvolum⁷) gis primært dobutamin eller adrenalin. Anafylaktisk sjokk skal behandles med adrenalin (1).

Dersom det ikke oppnås middelarterietrykk ≥ 65 mmHg under behandling med noradrenalin og væskebehandling, kan det administreres vasopressin eller argininvasopressin (vasopressinanalogue) (5). I Norge er kun sistnevnte tilgjengelig, under preparatnavnet Empressin. Empressin er indisert til behandling av katekolaminresistent hypotensjon (CRH) ved septisk sjokk hos pasienter > 18 år (16). Fageksperten supplerer med at i de internasjonale retningslinjene oppgis at ved utilstrekkelig effekt av noradrenalin, skal vasopressin legges til framfor å øke noradrenaldosen over 0,25-0,5 mikrogram (μg)/kg/minutt. Når i behandlingsforløpet en ekstra vasopressor skal legges til, i stedet for å øke dosen på den første vasopressor (som regel noradrenalin) ved vedvarende lavt blodtrykk, er ofte diskutert i intensivmiljøet, opplyser den andre fageksperten. I noen intensivmiljøer legges det til ekstra vasopressor, argininvasopressin, ved noradrenalin-doser over 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, mens andre ofte benytter 0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ og opp mot 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ noradrenalin, hvis det er nødvendig. I thoraks-anestesi-miljøet for eksempel er kortvarige svært høye vasopressordoser mer vanlig enn på intensiv. Fageksperten henviser til en relevant diskusjon i et webinar arrangert av European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)⁸ i 2021, hvor den mest gjengse praksis og enighet var å legge til argininvasopressin som tilleggs-vasopressor ved noradrenalin-doser over 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Dette fordi noradrenalin blant annet påvirker hjertefunksjonen og ofte har uønsket effekt på hjertefrekvens og hjertets arbeidsøkonomi. Uønsket effekt fra noradrenalin på blodtrykket i lungekretsløpet fremheves også noen ganger.

Til tross for behandling med vasopressin, responderer bare 45 % av pasientene med distributivt sjokk på behandling (17). For pasienter uten eller med utilstrekkelig respons, må en potensiell gunstig effekt av høyere doser av tilgjengelige medikamenter veies opp mot risikoen for behandlingsrelaterte bivirkninger. Dette fordi både katekolaminer og vasopressin har smale terapeutiske vinduer med uønskede bieffekter ved høye doser, inkludert iskemisk hjertesykdom med noradrenalin og iskemiske hudlesjoner m.m. med vasopressin (5, 18). Å titrere vasopressin-dosen for å oppnå og opprettholde ønsket middelarterietrykk kan være vanskelig. Siden vasopressin ikke er hurtigvirkende (effekt etter 15 minutter), kan dette komplisere bruken ytterligere og la pasienter forbli hypotensive over lengre tid (5). Generelt oppgir de fagekspertene som Legemiddelverket konsulterte, at en multi-modal tilnærming kan være å foretrekke for å unngå høye doser av enkeltmedikamenter og deres bieffekter. Dessuten er pasientene forskjellige både i respons og i sykdomslast fra før de ble kritisk syke og valg av medikamenter og doser må nesten alltid inngå i kompromisser mot uønskede effekter.

⁶ legemidler som stimulerer hjertemuskulaturens adrenerge reseptorer og øker hjertemuskulaturens sammentrekningskraft slik at hjertets pumpeevne øker.

⁷ mengden blod hjertet pumper i minuttet.

⁸ [ESICM – European society of intensive medicine](https://www.esicm.com/)

Steroidbehandling kan også vurderes ved refraktært sjokk. Steroidbehandling har tidligere vært hyppig anvendt, og kan muligens forkorte tiden på vasopressorbehandling, men har ingen reduserende effekt på dødelighet (1). Steroidbehandling ved sjokk er generelt omdiskutert, men det finnes konsistent og nyere evidens som støtter at den fører til at sjokktilstanden går raskere over (5, 19). Steroider har dog flere bivirkninger bl.a. immunsupprimerende effekt, og er da uhensiktsmessig ved infeksjon (1). PAION har også vært i kontakt med en klinisk ekspert i Norge, som oppgir at pasienter som ikke responderer på første- og andrelinjes vasopressorer i noen tilfeller får redningsbehandling med metylenblått (metyltionin), men at dette ikke er en del av rutinemessig klinisk praksis i Norge.

1.2.2 Pasientgrunnlag

Under MT-prosessen bemerket EMA at de ulike typer sjokk kan være vanskelig å skille i klinisk praksis, og årsakene til sjokk er mangfoldige (5). Sepsis anses som hovedårsaken til refraktært distributivt sjokk, og ca. 90 % av pasientene i studien som ligger til grunn for MT til angiotensin II hadde septisk sjokk (5). Det er kjent at rundt 1 % av alle sykehusinnleggelse i Europa er knyttet til alvorlig sepsis (20, 21). Omtrent en tredjedel (30-44 %) av disse utvikles til septisk sjokk (5), hyppigst i løpet av de første 48 timene etter innleggelse (10).

Basert på tall fra 2011-2012 utgjør sepsisrelaterte årsaker ca. 1 % av sykehusinnleggelse i Norge og rundt 3,5 % av liggedagene (22). Knoop et al. rapporterte ca. 140 innleggelse med alvorlig sepsis pr. 100 000 innbyggere per år i Norge (fra 2011-2012) (22). Gitt ca. 5,5 millioner innbyggere i Norge i 3. kvartal av 2022 (hentet fra SSB⁹) kan dette bety ca. 7 700 tilfeller av alvorlig sepsis i norske sykehus per år, hvorav 2 300-3 400 ender opp som septisk sjokk. Alvorlig sepsis er et gammelt begrep. Fra 2016 er sepsis benyttet for pasienter med infeksjon og organsvikt(9). De diagnostiske kriteriene benyttet før 2016 var mindre sensitive og spesifikke, og førte til at en del sepsispatienter falt utenfor sepsisdefinisjonen. Antall pasienter med septisk sjokk, som beregnet over, er dermed trolig underestimert. I tillegg supplerer den ene medisinske fageksperten at i Knoop et al. er det oppgitt at 735 pasienter fikk diagnosen septisk sjokk i 2011-2012, men dette tallet er beheftet med usikkerhet da denne diagnosen trolig ikke alltid blir registrert, og det er også ukjent hvor mange av disse som hadde refraktært sjokk. Sepsis har en økende insidens i takt med at befolkningen blir eldre. Mer intensiv behandling av ulike sykdommer, større bruk av immunmodulerende behandlinger og økt resistens mot antibiotika kan også forklare den økende insidensen (10). Forskjellige definisjoner og rapporteringssystemer/rutiner byr på utfordringer i å estimere forekomsten av sepsis og septisk sjokk (21). Indikasjonsordlyden til angiotensin II omfatter i tillegg ulike distributive sjokk, dvs. ikke bare sjokk knyttet til sepsis. Følgelig kan det forventes flere enn 2 300- 3 400 pasienter med distributivt sjokk per år i Norge.

Intensivavdelingen på St. Olav Hospital, hvor den ene medisinske fageksperten som Legemiddelverket konsulterte arbeider, er en blandet kirurgisk og medisinsk intensiv med 10 bemannede intensivsenger i normaldrift, nedslagsfelt regionalt ca. 700 000 innbyggere. Ifølge fageksperten ble 829 intensivpatienter behandlet der i 2020 (2 704 liggedøgn), og nesten alle mottok behandling mot hypotensjon i varierende grad i form av infusjon av vasopressor. Av disse hadde 10 % sepsis som hoveddiagnose på intensiv, dvs. ca. 80 pasienter med alvorlig sepsis eller septisk sjokk, som ville tilsa ca. 600 pasienter med septisk sjokk i hele Norge årlig. Fageksperten understreker at dette tallet kan representere en underrapportering i

⁹ <https://www.ssb.no/befolkning/faktaside/befolkningen>

forhold til den sanne forekomsten av tilstanden distributivt sjokk, på grunn av noe inkonsekvens eller manglende system på norske sykehus i å registrere denne tilstanden som en diagnose. Eksperten refererer videre til en norsk epidemiologisk studie med data fra 1999, som fant 3 683 pasienter per år i Norge med alvorlig sepsis eller septisk sjokk blant ca. 700 000 innleggelser på norske sykehus, etter datidens definisjoner. Studien rapporterte en insidens ved innleggelse på 9,5 per 1 000 innleggelser for sepsis totalt, hvorav ca. 55 % kan antas å ha vært innlagt på intensiv eller intermedieær overvåkningsavdeling på grunn av alvorlig sepsis eller septisk sjokk (23). Dette vil tilsa ca. 3 600 pasienter med alvorlig sepsis eller septisk sjokk årlig.

Denne metodevurderingen gjelder pasienter med distributivt sjokk som er refraktære. Det finnes ikke en universell konsensusdefinisjon for refraktært sjokk, men i litteraturen innebærer ofte definisjonen en utilstrekkelig respons på behandling med høydoser av vasopressorer (definert som $\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ noradrenalin-ekvivalent dose, NED) (5, 24). Publiserte observasjonsstudier som benytter samme definisjon for refraktært sjokk, viser at ca. 7 % av kritisk syke pasienter utvikler refraktært sjokk (25), det vil si muligens mellom 140 og 210 refraktære kritisk syke pasienter med distributivt sjokk (utilstrekkelig respons på behandling med høydoser av vasopressorer som er $\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ NED) i norsk klinisk praksis årlig. Ifølge fageksperten diskuteres også definisjonen av refraktært sjokk i intensivmiljøet. Behandlingen av hypotensjon/sjokk kan være aggressiv nok, men responsen hos pasient er fortsatt ikke akseptabel, dvs. fortsatt alvorlig hypotensjon. Dette er typisk når man har gitt en tilpasset mengde intravenøs væske (1-3 liter første time med akuttbehandling hos voksne) og noradrenalin 0,25-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, eventuelt med tillegg av argininvasopressin, og ved svekket hjertefunksjon som del-årsak til sjokk, også tillegg av dobutamin eller adrenalin. Fageksperten oppgir at kanskje halvparten av alle pasienter med distributivt sjokk, som tidligere beregnet ut ifra norske tall, vil være kandidater for metoden. Dette utgjør ca. 1 000-1 500 pasienter i Norge per år med refraktært distributivt sjokk. Fageksperten understreker at pasientestimatet er usikkert.

PAION har vært i kontakt med en klinisk ekspert som også hadde utfordringer med å estimere antall pasienter for gjeldende metodevurdering, på grunn av indikasjonen til angiotensin II og mangel av relevant informasjon i norske registre. Eksperten oppga at omtrent en tredjedel av pasientene med septisk sjokk behandles med to eller flere vasopressorer og at behandling med vasopressin vanligvis startes når dosen av noradrenalin overstiger 0,3-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Dette er noe lavere enn dosen benyttet i tidligere nevnt definisjon av refraktært sjokk. Eksperten har estimert at ca. 1 200 pasienter i intensivavdelinger årlig utvikler septisk sjokk, basert på insidens av alvorlig sepsis og septisk sjokk i Sverige i perioden 2008-2016 (26). Rundt 15 % av disse antas refraktære til dagens behandlingstilbud (27), noe som gir 180 pasienter per år. På grunn av økt antall eldre i årene som kommer, antar eksperten en årlig økning på fem pasienter, noe som gir en gjennomsnittlig årlig forekomst på 190 pasienter de neste fem årene.

Legemiddelverket vurderer at PAION har underestimert aktuell pasientpopulasjon for denne metodevurderingen ved å benytte tall fra en periode før de nye konsensuskriteriene ble satt. I EPAR refereres det til at ca. 45 % av pasientene med distributivt sjokk har god respons på dagens behandling (5). Dette er også i tråd med innspillet fra vår medisinske fagekspert om at rundt halvparten av alle pasientene med distributivt sjokk forblir hypotensive til tross for behandling med tilgjengelige vasopressorer. Det kan dermed forventes at en større andel enn 15 %, som antatt fra PAION, vil være refraktære. I tillegg, vil terskelen for noradrenalin dose før angiotensin II vurderes å tas i bruk, trolig være

noe lavere i norsk klinisk praksis (0,25-0,5 µg/kg/min). Basert på egne beregninger og fagekspertens innspill, konkluderer Legemiddelverket med at et pasientestimat på ca. 1 250 pasienter årlig er rimelig for denne metodevurderingen. Pasientestimatet er usikkert, og kan være underestimert. Den andre fageksperten som ble konsultert, er enig i at det er vanskelig å estimere antall pasienter årlig med refraktære distributive sjokk, men alt i alt vurderer eksperten at estimatet på 1 250 pasienter årlig er rimelig.

Om lag 1 250 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med angiotensin II i norsk klinisk praksis. Pasientestimatet er basert på innspill fra medisinske fagekspert, og er beheftet med stor usikkerhet.

1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt og kostnader av det aktuelle legemiddelet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Sjokk, inkludert refraktært distributivt sjokk, er en livstruende tilstand som krever umiddelbar behandling. Tid pasienten forblir hypotensiv (selv om den er mindre enn 5 minutter), er assosiert med forhøyet frekvens av potensielt livstruende morbiditet som hjerteinfarkt, hjerneslag og akutt nyreskade (5). Langvarig hypotensjon fører til celle- og membranskade (28). Dette kan aktivere kaskadesystemene (koagulasjon, fibrinolyse, komplement, renin/angiotensin og kallikrein/kininsystemet) og gi mikroembolier, blødninger, ødem og hypovolemi med svikt av vitale organer som hjerte, nyrer, lever, lunger og hjerne (28). Ved multiorgansvikt er prognosen dårlig (1). I en norsk studie økte dødeligheten fra 7 % hos sjokk-pasienter uten organdysfunksjon til 72 % blant dem med tre eller flere organdysfunksjoner (10).

Septisk sjokk har en høy sykehusdødelighet på over 40 % (5, 8). En norsk, prospektiv studie fant økende dødelighet av sepsis ved høyere alder, underliggende malignitet, hjertesykdom, endokarditt, infeksjon i sentralnervesystemet, ved dyrkningsnegativ infeksjon, og ved forsinket antibiotikaterapi (29). I en retrospektiv studie fra databasen til Surviving Sepsis Campaign-pasienter med organsvikt og septisk sjokk ble det påvist en statistisk signifikant økning i sannsynlighet for død forbundet med forsinket oppstart av antibiotikabehandling fra første time. I en studie av subgruppen sepsis med hypotensjon og sjokk økte dødeligheten med omtrent 7 % for hver time forsinkelse i antibiotikabehandling (8).

Pasienter med refraktært sjokk behandles ofte med høye doser av vasopressorer. Tilgjengelig evidens i litteraturen tyder på at minst 50 % av pasientene trenger aggressiv vasopressor-terapi, vanligvis med NED $\geq 0,2$ µg/kg/min (oftest ved septisk sjokk). Mange av pasientene dør likevel på grunn av utilstrekkelig BT-respons, kombinert med bivirkninger ved høydoser av katekolaminer (5). Bassi et al. (2013) viser til dødelighetsrater som er høyere enn 50 % for pasienter behandlet med høye vasopressor-doser (24). Ifølge den kliniske eksperten som PAION konsulterte, har pasienter som blir innlagt i intensivavdelinger med refraktært septisk sjokk, flere underliggende sykdommer og komorbiditeter. Eksperten opplyser at denne pasientpopulasjonen enten dør tidlig i sykdomsforløpet eller overlever og blir innlagt på sykehus i flere uker med komplikasjoner knyttet til multiorgansvikt og behov for ventilatorbehandling.

1.4 Behandling med angiotensin II

Indikasjon

Behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

Virkningsmekanisme

Angiotensin II er en velkjent endogen vasopressor som øker BT ved vasokonstriksjon; økt frigivelse av aldosteron, nyrekontroll av væske- og elektrolyttbalanse. Virkning av angiotensin II direkte på karveggen medieres ved binding til den G-proteinkoblede angiotensin II reseptor type 1 på vaskulære glatte muskelceller som stimulerer Ca²⁺/kalmodulin-avhengig fosforylering av myosin, og fører til kontraksjon av glatt muskulatur.

Dosering

Den anbefalte startdosen er 20 nanogram (ng) per kilo kroppsvekt per minutt via kontinuerlig intravenøs infusjon. Dosen titreres deretter så ofte som hvert 5. minutt, til det oppnås ønsket BT. Behandlingen bør seponeres når den underliggende sjokktilstanden har bedret seg tilstrekkelig. For å unngå hypotensjon på grunn av for rask nedtrapping, anbefales gradvis nedtitrering i intervaller på opptil 15 ng/kg per minutt, etter behov og basert på BT.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med angiotensin II er tromboemboliske hendelser og forbigående hypertensjon.

For ytterligere informasjon, henvises til preparatomtalen for Giapreza (30).

1.4.1 Plassering av angiotensin II i behandlingstilbudet

Dersom angiotensin II innføres til bruk i norsk klinisk praksis, iht godkjent preparatomtale og internasjonale retningslinjer, vil den komme som et tilleggsalternativ for aktuell pasientpopulasjon etter dagens standardbehandling. Dersom en hurtig metodevurdering skal gjøres, så bør komparator i tilfellet være noradrenalin og vasopressin som brukes i rutine og som inngår i «Surviving Sepsis Guidelines»(31). De medisinske fagekspertene som Legemiddelverket konsulterte, bekrefter dette og støtter at angiotensin II vil være aktuell for pasienter som fortsatt er hypotensive etter to eller flere linjer med vasopressor-behandlinger. Bruk av angiotensin II kan også føre til bruk av lavere doser av tilgjengelige vasopressorer gjennom en mer multi-modal behandling, som kan være gunstig for den samlede bivirkningsprofilen.

1.5 Komparator

Basert på avnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er dagens standardbehandling (SoC), som består av førstelinjes vasopressorer (i all hovedsak noradrenalin) etterfulgt av argininvasopressin.

1.5.1 Behandling med noradrenalin

Indikasjon

Kortvarig behandling av akutt hypotensjon, slik som ved septisk sjokk.

Virkningsmekanisme

Noradrenalin er et katekolamin med sterk stimulering av alfareseptorene i blodårene der disse kontraheres. Noradrenalin har også effekt på beta-1-reseptorer i hjertet som fører til en positiv inotrop og initialt en positiv kronotrop effekt. Økningen i blodtrykket kan forårsake en reflektorisk nedsatt hjerterytme. Vasokonstriksjon kan føre til nedsatt blodgjennomstrømning i nyrene, leveren, hud og glattmuskulatur. Lokal konstriksjon av årene kan forårsake hemostase og/eller nekrose.

Dosering

Ved oppstart, anbefales vanligvis mellom 0,05-0,15 µg/kg/min. Dosen titreres i trinn på 0,05-0,1 µg/kg/min inntil riktig blodtrykk oppnås (vanlig gjennomsnittlig arterielt blodtrykk > 75-80 mmHg). Dosen bør justeres i henhold til den pressoreffekten som sees. Det er stor individuell variasjon i dosen som kreves for å oppnå og opprettholde det ønskede blodtrykket. Maksimal anbefalt dose er 2,5 µg/kg/min.

Noradrenalin gis som en intravenøs infusjon via et sentralt venekateter. Infusjonen bør gis med kontrollert hastighet ved å bruke en sprøytepumpe eller en infusjonspumpe. Doseringstabell finnes i preparatomtalen. Infusjonen av noradrenalin bør reduseres gradvis fordi brå avslutning kan føre til akutt hypotensjon. Den blodtrykksøkende effekten til noradrenalin forsvinner 1-2 minutter etter avsluttet infusjon. Utvikling av toleranse overfor effektene av noradrenalin kan forekomme.

Bivirkninger

Ved behandling med noradrenalin er det rapportert med ukjent frekvens angst, hodepine, dyspné, perifer iskemi med påfølgende gangren, nedsatt plasmavolum ved langvarig administrasjon, hypertensjon, reflektorisk bradykardi, ventrikelarytmi og stressutløst kardiomyopati.

For ytterligere informasjon, henvises til preparatomtalen for Noradrenalin Abcur (32).

1.5.2 Behandling med arginivasopressin

Indikasjon

Behandling av katekolamin-resistent hypotensjon etter septisk sjokk hos pasienter > 18 år. Katekolaminresistent hypotensjon er tilstede når gjennomsnittsbloodtrykket ikke kan stabiliseres til målet til tross for adekvat volumsubstitusjon og administrering av katekolaminer.

Virkningsmekanisme

Argipressin (arginivasopressin) er et endogent hormon med osmoregulerende, vasopressor, hemostatisk og sentralnervesystemisk effekt.

Dosering

Behandlingen med argipressin skal helst startes innen de første seks timene etter utbruddet av septisk sjokk, eller innen 3 timer etter utbrudd hos pasienter som er på høye doser katekolaminer. Argipressin bør administreres ved jevnlig intravenøs infusjon av 0,01 IE per minutt ved å bruke en motorisert pumpe. Avhengig av den kliniske responsen, kan dosen økes hvert 15-20 minutt opptil 0,03 IE per minutt. For pasienter på intensivavdelingen, er det ønskede gjennomsnittlige blodtrykket (MAP) vanligvis 65-75 mmHg. Argipressin bør bare benyttes i tillegg til konvensjonell vasopressorbehandling med katekolaminer.

Doser over 0,03 IE per minutt bør kun benyttes ved akutt behandling, da dette kan forårsake tarmnekrose og hudnekrose, samt øke risikoen for hjertestans. Behandlingsvarigheten vurderes i forhold til individets kliniske tilstand, men bør helst vare i minst 48 timer. Behandling med argipressin må ikke avsluttes brått, men gradvis nedtrappes i samsvar med det kliniske forløpet til pasienten. For ytterligere informasjon om infusjonsintervall i samsvar med anbefalt dose, se godkjent preparatomtale.

Bivirkninger

Vanlige bivirkninger ved behandling med argipressin (rapportert i $\geq 1/100$ til $<1/10$ pasienter) er arytmi, angina pectoris, mykokard iskemi, perifer vasokonstriksjon, nekrose, perioral blekhet, magekramper, intestinal iskemi, hudnekrose og digital iskemi.

For ytterligere informasjon, henvises til preparatomtalen for Empressin (16).

2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt og sikkerhet av angiotensin II ved behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk, som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer, er dokumentert gjennom MT-utstedelsen. Studien som ligger til grunn for MT-søknaden er ATHOS-3, som også danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. En oversikt over ATHOS-3 studien finnes i Tabell 1. PAION opplyser at det ikke foreligger andre relevante, gjennomførte eller pågående studier.

Tabell 1. Oversikt over ATHOS-3 (fra innsendt dokumentasjon). Studien ble avsluttet i 2017. Det foreligger flere publikasjoner.

Studie	ATHOS-3 (NCT02338843) (33-38)
Studiedesign	Internasjonal, multisenter, randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet fase III-studie av effekt og sikkerhet
Populasjon	Voksne pasienter (≥ 18 år) diagnostisert med katekolaminrefraktær hypotensjon (CRH), definert som behov for total dose med vasopressor på $> 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i 6 til 48 timer for å opprettholde et middelarteretrykk (MAP) mellom 55-70 mmHg. N = 344
Intervensjon	Angiotensin II + SoC Startdosen for angiotensin II var $20 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$ gitt via kontinuerlig intravenøs infusjon. Dosen kunne titreres så ofte som hvert 5. minutt, basert på målt MAP ¹⁰ .
Komparator	Matchende placebo (0,9 % natriumklorid-løsning) + SoC
Utfallsmål	<p><u>Primært endepunkt</u> Prosentandelen pasienter som oppnådde enten en MAP ≥ 75 mmHg eller ≥ 10 mmHg økning i MAP etter 3 timer, uten en økning i baseline vasopressorterapi.</p> <p><u>Sekundære endepunkter</u> Kardiovaskulær SOFA-skår (CV SOFA-skår) ved screening og etter 48 timer Totalt SOFA-skår ved screening og etter 48 timer</p> <p><u>Eksplorative endepunkter</u> Dødelighet dag 7 og dag 28 MAP ved time 1 og time 2 Hjertefrekvens mellom time 0 og time 48 Total vasopressor (noradrenalin-ekvivalent) dose administrert mellom time 3 og time 48</p>

¹⁰ gjennomsnitt av 3 MAP-verdier med minst 1 minutt mellomrom før endring i infusjonshastighet.

Inklusjonskriterier: Studien inkluderte voksne pasienter (≥ 18 år) diagnostisert med katekolaminresistent hypotensjon (CRH), definert som behov for total dose med vasopressor på $> 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i 6 til 48 timer for å opprettholde et middelarterietrykk (MAP) mellom 55-70 mmHg. For å kunne delta i studien måtte pasienter også ha:

- sentralt venekateter, arteriell linje og inneliggende urinkateter i de første 48 timene i studien
- kliniske symptomer på sjokk med høyt hjerteminuttvolum, definert som en hjerteindeks $> 2,3 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$ ELLER total sentralvenøs oksygenmetning $> 70 \%$ med sentralt venetrykk (CVP) $> 8 \text{ mmHg}$
- mottatt minst $25 \text{ ml}/\text{kg}$ krystalloid eller kolloid-ekvivalent i løpet av den siste 24-timersperioden og være adekvat væskeresuscitert, etter den behandlende utprøveren sin mening.

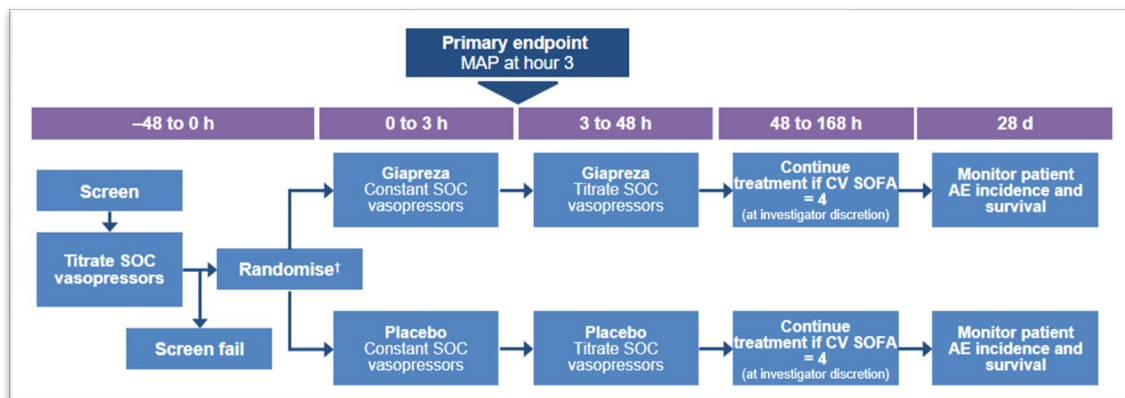
Eksklusjonskriterier: Studien ekskluderte pasienter som trengte høye doser steroider, pasienter med en historikk med astma eller bronkospasmer som ikke hadde mekanisk pustestøtte og pasienter med Raynauds syndrom. Pasienter med aktiv blødning, mesenteriell iskemi, leversvikt og en MELD-skår på ≥ 30 , CV SOFA-skår ≤ 3 og pasienter med store brannskader ble også utelukket. Alle 19 eksklusjonskriterier oppgis i studieprotokollen (33).

Før studiestart ble alle pasienter med septisk sjokk og andre former for distributivt sjokk behandlet med væske og vasopressorer i opptil 48 timer. Etter denne screeningsperioden ble pasientene som fortsatt var hypotensive tilfeldig fordelt 1:1 til å motta behandling med angiotensin II eller volum-matchende placebo. Randomisering ble stratifisert etter MAP ved screening ($< 65 \text{ mmHg}$ eller $\geq 65 \text{ mmHg}$) og baseline APACHE II¹¹-skår (≤ 30 , 31-40, og ≥ 41). Totalt ble 344 pasienter randomisert (ITT-populasjon), hvorav 321 pasienter startet behandling (mITT-populasjon¹²); 163 i angiotensin II-gruppen og 158 i placebogruppen. Sikkerhetspopulasjonen er lik mITT-populasjonen.

I løpet av de første 3 timene på behandling ble doser av angiotensin II eller placebo titrert til et MAP $\geq 75 \text{ mmHg}$ ble oppnådd. Samtidig ble doser av andre vasopressorer opprettholdt. Studiedesignet illustreres i Figur 1. Etter 3 timer og fram til 48. time, ble angiotensin-II eller placebo nedtitrert for å opprettholde et MAP mellom 65 og 70 mmHg, samtidig som doser av andre vasopressorer ble redusert. Behandlingen måtte seponeres ved 48. time, etter studieprotokollen. Behandlingen kunne gjenopptas innen 3 timer etter seponering ved et kardiovaskulært SOFA-skår = 4. Sluttvurderinger ble utført dag 7 (168 timer ± 12 timer) eller minst 3 dager etter avsluttet behandling. Vurderinger inkluderte registrering av samtidige medisiner og SoC vasopressordoser, en begrenset fysisk undersøkelse, vitale tegn (inkludert MAP) og vurderinger av uønskede hendelser (AEs). Dag 28 ble det utført en sikkerhetsvurdering via telefonsamtale eller «chart review». Studiens primære endepunkt og de sekundære og eksplorative utfallsmålene er listet i Tabell 1.

¹¹ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-skår varierer fra 0 til 71, hvor høyere skår indikerer høyere sykdomsalvorlighet.

¹² mITT-populasjon inkluderer kun randomiserte pasienter behandlet med studielegemiddelet. Hovedgrunnen til at enkelte randomiserte pasienter ikke ble behandlet, var god respons på initial behandling av sjokk.



Figur 1. Illustrasjon av studiedesignet til ATHOS-3 (fra innsendt dokumentasjon).

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

ATHOS-3 studien («Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock») er en fase III-studie som ble gjennomført på flere studiesentre. Studien undersøkte effekt og sikkerhet ved behandling med angiotensin II sammenlignet med placebo hos pasienter med distributivt sjokk og katekolaminresistent hypotensjon (CRH). Studien hadde strenge eksklusjonskriterier, som begrenser dens eksterne validitet. Likevel hadde alle inkluderte pasienter en CV SOFA-skår¹³ på 4. Før studiestart ble pasientene væskeresuscitert og SoC vasopressordoser var optimalisert. I løpet av studietiden fikk alle pasientene samtidig behandling med vasopressorer, men dosene kunne ikke endres i løpet av de første tre timene på behandling. Dette reflekterer ikke klinisk praksis, hvor vasopressor-doser ville justeres avhengig av hvordan tilstanden utvikler seg. Matchende placebo ble brukt som komparator. Angiotensin II vurderes som tilleggsbehandling, og komparator i studien anses som relevant for norsk klinisk praksis. Studien var dobbeltblindet, noe som minsker risiko for bias i effekt- og sikkerhetsresultater. Kun en farmasøyt i hvert studiesenter var avblindet. Farmasøytene måtte registrerte lot nummer til administrerte studiemedikamenter, og hadde dermed kjennskap til randomisering av pasientene i eget studiesenter (5). Randomisering var sentralisert og godt gjennomført, og inkluderte stratifisering etter MAP ved screening og baseline APACHE-II-skår. Hvorvidt studiepopulasjonen er overførbart til norsk klinisk praksis er ytterligere diskutert i kapittel 3.1.

Effektresultater til ATHOS-3 omtales i detalj i Kapittel 3.4.1. Det primære effektendepunktet var andelen pasienter etter 3 timer med en gjennomsnittlig MAP ≥ 75 mmHg eller med ≥ 10 mmHg økning i MAP fra baseline, uten endringer i SoC vasopressordoser. Økning i MAP er et surrogatendepunkt. Surrogatendepunkter brukes ofte i kliniske studier, men det betyr ikke nødvendigvis at det foreligger en sammenheng mellom endepunktet og en klinisk relevant behandlingseffekt. Overlevelse og tid i intensivavdeling og på ventilator, anses som mer klinisk relevante utfallsmål i denne sammenheng. Disse var kun eksplorative endepunkter i studien, og relevante resultater bør tolkes med forsiktighet.

¹³ SV SOFA-skår varierer fra 0 til 4, hvor høyere skår indikerer mer alvorlig organfunksjon. Skåret er definert etter mengden vasopressor (noradrenalin, adrenalin og dopamin) administrert og MAP, dersom pasientene ikke fikk vasopressor. I klinisk praksis vil det imidlertid være aktuelt også å behandle med andre vasopressorer enn de i studien, og det ble derfor benyttet et noradrenalin ekvivalent dose (NED) i definisjonen.

Forebygging av progresjon eller reversering av organskader er også relevant, men ikke undersøkt i den kliniske studien (5).

EMA påpekte under MT-prosessen at det primære endepunktet ikke var i tråd med anbefalinger om bruk av utfallsmålet «dødelighet av alle årsaker» i bekreftende sepsisrelaterte studier (39). Angiotensin II fikk MT med forutsetning om at PAION gjennomfører og sender inn effektresultater fra ytterligere en klinisk studie med minst 400 deltakere (minst 50 % av disse fra Europa) ved utgangen av andre kvartal i 2024; *A phase 4, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study of LJPC-501 in adult patients with vasodilatory shock and associated severe acute kidney injury requiring renal replacement therapy*. En oversikt over studien finner du i tabellen under.

Tabell 2. Oversikt over studien (Post-Authorization Efficacy Study, PAES) som EMA satt som en forutsetning ved MT-utstedelsen til angiotensin II (5).

Study / Status	Summary of Objectives	Efficacy Uncertainties Addressed	Milestones	Due Date
LJ501-CRH06 / Planned	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To compare the efficacy of LJPC-501 to placebo on reduction in doses of standard-of-care (SOC) vasopressors required for hemodynamic stability from baseline to Hour 2 in patients with vasodilatory shock and associated severe acute kidney injury <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> To compare 28-day survival with LJPC-501 versus placebo treatment To compare time to discontinuation of renal replacement therapy (RRT) with LJPC-501 versus placebo treatment To compare clinical global impression of the response to treatment with LJPC-501 versus placebo To assess safety and tolerability of LJPC-501 (adverse events and adverse events of special interest) 	Catecholamine-sparing effect Safety	Results	2Q 2024

Studien vil gi ytterligere sikkerhetsdata, bl.a. om iskemiske og tromboemboliske hendelser ved bruk av angiotensin II. Den ene medisinske fageksperten, som Legemiddelverket konsulterte, opplyser i tillegg om en pågående studie med angiotensin II i pediatriske pasienter med refraktær hypotensjon og septisk sjokk, som kanskje vil utvide indikasjonen om noen år. I EPAR refereres det til to kliniske studier, en hos barn ($n \geq 100$) og en hos barn under 2 år ($n \geq 40$) (EMEA-001912-PIP02-16-M01; EMA Decision(s) P/0130/2018) (5).

3 PICO¹⁴

3.1 Pasientpopulasjon

Norsk klinisk praksis

Aktuell pasientpopulasjon for behandling med angiotensin II i norsk klinisk praksis er ytterligere omtalt i kapittel 1.2.2. Ifølge den kliniske ekspertene som PAION konsulterte, er pasientene som blir innlagt i intensivavdelinger med refraktært septisk sjokk, vanligvis mellom 60 og 79 år gamle, oftere menn enn kvinner, og har flere underliggende sykdommer og komorbiditeter.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på studien ATHOS-3. Median alder i MITT-populasjonen i denne studien var 64 år (spredning: 22-89 år). Av de 321 pasientene som ble behandlet var 195 pasienter menn (60,7 %), 257 (80 %) pasienter var av europeisk avstamning med hvit hudfarge, 33 (10 %) var av afrikansk avstamning med mørk hudfarge og 31 (10 %) tilhørte andre etniske grupper. Totalt var 236 (73,5 %) pasienter fra US eller Canada, 33 (10,3 %) pasienter var fra Europa og 52 (16,2 %) fra Australia eller New Zealand. Pasientkarakteristika var generelt godt balansert mellom gruppene.

Pasientene inkludert var diagnostisert med katekolaminresistent hypotensjon (CRH), definert som behov for total dose med vasopressor $> 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ i 6 til 48 timer, for å opprettholde et middelarteretrykk (MAP) mellom 55-70 mmHg. Pasientene hadde i tillegg kliniske symptomer på sjokk med høyt hjerteminuttvolum, definert som en hjerteindeks $> 2,3 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$ ELLER total sentralvenøs oksygenmetning $> 70 \%$ med sentralt venetrykk (CVP) $> 8 \text{ mmHgCa}$.

Septisk sjokk var diagnosen hos 91 % av pasientene, mens resten av pasientene hadde andre former for distributivt sjokk, som f.eks. nevrogen sjokk. Vasoplegi ble rapportert hos 5,9 % av pasientene ved baseline (5). Pasienter med kardiogent sjokk ble utelukket. Alle pasienter hadde et CV SOFA-skår på 4 ved baseline. Sykdomsspesifikke pasientkarakteristika for MITT-populasjonen ved baseline, er vist i Tabell 3.

Alle pasienter hadde fått minst 1 vasopressor før studiestart; 83 % av pasientene hadde fått to eller flere vasopressorer og 47 % av pasientene hadde fått tre eller flere vasopressorer før administrasjon av studielegemidlet (30). Alle unntatt én pasient hadde tidligere fått noradrenalin og 72,0 % hadde tidligere fått vasopressin, 35,8 % fenylefrin og 24,6 % adrenalin (5). Av de 321 pasientene hadde 227 (71%) fått en NED $< 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ved baseline, 73 pasienter (23 %) hadde fått en NED $\geq 0,5$ to $< 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ved baseline og 21 (6 %) pasienter hadde fått høye doser med vasopressorer (NED $\geq 1,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (30).

¹⁴ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 3. Sykdomsspesifikke pasientkarakteristika for mITT-populasjonen i ATHOS-3 ved baseline; for placebo- (n=158), intervensjonsarmen (n=163) og alle pasienter i siste kolonne (n=321) (5).

Median (range)	29.0 (12 – 51)	27.0 (9 – 54)	28.0 (9 – 54)
Baseline albumin (g/dL)	(N = 156)	(N = 154)	(N = 310)
< 2.5 g/dL	89 (57.1%)	103 (66.9%)	192 (61.9%)
≥ 2.5 g/dL	67 (42.9%)	51 (33.1%)	118 (38.1%)
Mean (SD)	2.4 (0.56)	2.3 (0.66)	2.3 (0.61)
Median (range)	2.4 (1.1 – 3.8)	2.2 (1.0 – 4.7)	2.3 (1.0 – 4.7)
ScvO ₂ (%)	(N = 117)	(N = 120)	(N = 237)
Mean (SD)	77.2 (8.60)	77.6 (8.92)	77.4 (8.75)
Median (range)	77.0 (35.0 – 96.5)	76.9 (44.9 – 99.0)	77.0 (35.0 – 99.0)
Central venous pressure (mmHg)	(N = 123)	(N = 126)	(N = 249)
Mean (SD)	12.8 (4.67)	13.7 (5.05)	13.3 (4.88)
Median (range)	12.0 (1 – 28)	13.0 (5 – 35)	12.0 (1 – 35)
Cardiac index (L/min/m ²)	(N = 73)	(N = 69)	(N = 142)
Mean (SD)	3.4 (1.01)	3.3 (0.93)	3.4 (0.97)
Median (range)	3.2 (2.4 – 6.6)	3.0 (2.1 – 6.4)	3.1 (2.1 – 6.6)
Baseline MELD score			
Mean (SD)	21.9 (7.28)	20.4 (7.46)	21.1 (7.40)
Median (range)	23.0 (4 – 41)	21.0 (6 – 36)	22.0 (4 – 41)
< 30	138 (87.3%)	145 (89.0%)	283 (88.2%)
≥ 30	20 (12.7%)	18 (11.0%)	38 (11.8%)
Exposure to ACE inhibitors	15 (9.5%)	15 (9.2%)	30 (9.3%)
Exposure to ARBs	11 (7.0%)	11 (6.7%)	22 (6.9%)
Chest x-ray finding of ARDs	51 (32.3%)	40 (24.7%)	91 (28.4%)
Medical history of sepsis	132 (83.5%)	127 (77.9%)	259 (80.7%)
Cause of distributive shock			
Sepsis	132 (83.5%)	127 (77.9%)	259 (80.7%)
Other/potentially sepsis	11 (7.0%)	20 (12.3%)	31 (9.7%)
Vasoplegia	9 (5.7%)	10 (6.1%)	19 (5.9%)
Pancreatitis	2 (1.3%)	0	2 (0.6%)
Other	4 (2.5%)	6 (3.7%)	10 (3.1%)
Vasopressin use during 6 h prior to randomization	111 (70.3%)	113 (69.3%)	224 (69.8%)
Average NED dose during 6 h prior to randomization (µg/kg/min)			
Mean (SD)	0.53 (0.423)	0.49 (0.340)	0.51 (0.383)
Median (range)	0.41 (0.10 – 3.02)	0.40 (0.09 – 2.97)	0.40 (0.09 – 3.02)
Number of vasopressors at Baseline			
Mean (SD)	2.0 (0.74)	1.9 (0.80)	2.0 (0.77)
Median (range)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)
Baseline NED dose (µg/kg/min)			
Mean (SD)	0.48 (0.445)	0.45 (0.353)	0.46 (0.400)
Median (range)	0.34 (0.05 – 3.80)	0.33 (0.08 – 2.58)	0.34 (0.05 – 3.80)
< 0.2 µg/kg/min	15 (9.5%)	20 (12.3%)	35 (10.9%)
≥ 0.2 – < 0.35 µg/kg/min	68 (43.0%)	63 (38.7%)	131 (40.8%)
≥ 0.35 – < 0.50 µg /kg/min	27 (17.1%)	34 (20.9%)	61 (19.0%)
≥ 0.50 µg /kg/min	48 (30.4%)	46 (28.2%)	94 (29.3%)

Source: Table 14.1.2.2.2, Table 14.2.4.1.3.1

Abbreviations: ACE = angiotensin converting enzyme; ARB = angiotensin II receptor type 1 blocker; ARDS = acute respiratory distress syndrome; MELD = Model for end-stage Liver Disease; NE = norepinephrine equivalent dose; ScvO₂ = central venous oxygen saturation.

I forbindelse med metodevurderingen, valgte PAION å fokusere på subpopulasjonen fra ATHOS-3 som er behandlet i henhold til europeiske retningslinjer, det vil si pasienter som hadde fått to eller flere vasopressorer ved baseline. Ifølge PAION gjelder dette ca. 71 % av pasientene i studien.

Legemiddelverkets vurdering

Aktuell pasientpopulasjon for behandling med angiotensin II i Norge, er i henhold til bestillings- og indikasjonsordlyden, voksne med distributivt sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av tilgjengelige vasopressorer og katekolaminer. Basert på innspill fra medisinske fagekspertene, er dette typisk når man har gitt pasientene en tilpasset mengde intravenøs væske (1-3 liter første time under akuttbehandling av voksne), noradrenalin 0,25-0,5 µg/kg/min og argininvasopressin ved manglende respons på noradrenalin. Aktuelt pasientgrunnlag i norsk klinisk praksis, er ytterligere omtalt i kapittel 1.2.2.

Etter studiens inklusjonskriterier, hadde pasientene i ATHOS-3 mottatt minst 25 ml/kg krystalloid eller kolloid-ekvivalent i løpet av den siste 24-timersperioden og var adekvat væskeresuscitert. I de fleste tilfellene av distributive sjokk blir pasientene adekvat væskeresuscitert etter minst 1,5-3 liter krystalloider (minimum 30 ml/kg) (3). Væskevolumer gitt før administrasjon av studiemedikamentet var ikke registrert. Data på gjennomsnittlig og median væskevolum administrert intravenøst (IV) i hver behandlingsarm fra time 0 til 3, samt en gjennomsnittlig CVP 13,3 mmHg støtter at væskebehandling var adekvat (5).

Majoriteten av pasientene (73,5 %) i studien var fra USA/Canada, og kun 10,3 % var fra Europa. Pasientkarakteristika er preget av regionale forskjeller, men pasienter fra Europa og Australia/ New Zealand var ikke godt nok representert for å kunne trekke endelige konklusjoner (5). Under MT-prosessen ble det også påpekt at vasopressorterapi er forskjellig mellom regioner (USA/Canada og Europa). I Europa er maksimum katekolamindoser som kvalifiserer for behandling med vasopressin mye høyere enn i USA, og vasopressin brukes i mindre grad (delvis grunnet at det ikke er tilgjengelig i alle land) (5). Gjennomsnittlig og median middelarteriestrykk ved screening og baseline var derimot generelt lik mellom behandlingsarmene og på tvers av subgruppene; mellom 65,2 og 67,5 mmHg (5). Ca. 29 % av pasientene i studien hadde katekolaminresistent hypotensjon (CRH), etter definisjonen benyttet av EMA og i litteraturen ($\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ NED). Med en mer liberal eller lavere terskel og cut-off-NED på rundt 0,25-0,3 µg/kg/min i norsk klinisk praksis, oppgir den ene medisinske fageksperten, at nesten alle pasienter i ATHOS-3 hadde refraktært sjokk. Den andre fageksperten supplerer med at det er større overensstemmelse mellom ATHOS-3-studiens inklusjonskriterier når det gjelder noradrenalin-doser og norsk klinisk praksis enn mellom EMAs definisjon og norsk klinisk praksis. Det er derfor rimelig godt samsvar mellom studiepopulasjonen og det norske pasientgrunnlaget på dette punktet. Fageksperten vurderer videre at studiepopulasjonen samsvarer bra med typiske pasienter med distributivt sjokk på norske intensivavdelinger, og har en sammenlignbar alder, kjønn, NED- og vasopressin frekvens. BMI avviker trolig heller ikke mye fra norsk klinisk praksis. Fageksperten supplerer med at som i ATHOS-3, skyldes de fleste slike tilfeller i Norge sepsis og post-operative tilstander, der underliggende infeksjon som pådriver for tilstanden ikke kan utelukkes.

Siden definisjon av katekolaminresistent hypotensjon (CRH) som EMA har brukt, ikke samsvarer med studiens tilsvarende inklusjonskriterium ($\text{NED} > 0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), hadde ikke alle pasienter nødvendigvis fått maksimal katekolamindose ved baseline. Majoriteten av pasientene (71 %) hadde faktisk fått $< 0,5$

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ NED ved baseline. Effekten av angiotensin II, når det gis i tillegg til maksimale doser av andre vasopressorer, er følgelig ikke kjent (30). Basert på data fra undergrupper, er det lite sannsynlig at MAP-respons er påvirket av baseline NED (5). I tillegg oppgir de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket konsulterte, at dersom angiotensin II blir tilgjengelig for bruk i norske intensivavdelinger, vil den komme som et tilleggsalternativ slik at høye doser av enkeltmedikamenter og deres bieffekter vil kunne unngås.

Steroidbehandling var en av behandlingene mot refraktært sjokk, som ble tillatt brukt i studien, men som tidligere nevnt ikke er en del av rutinemessig klinisk praksis i Norge. I studien fikk en større andel pasienter i intervensjonsarmen steroidbehandling (hovedsakelig hydrokortison) sammenlignet med komparatorarmen (48,5 % mot 33,5 %). Ifølge EMA sin vurdering har denne ubalansen mellom behandlingsarmene ikke signifikant innvirkning på studieresultatene (5).

Ifølge innspill fra de medisinske fagekspertene som Legemiddelverket konsulterte, kan alle pasienter i ATHOS-3 regnes som refraktære. Disse pasientene er sammenlignbare med norske pasienter. Aktuelle pasienter for behandling med angiotensin II i norsk klinisk praksis, vil være pasienter med refraktær hypotensjon som har fått ≥ 2 vasopressorer, inkludert vasopressin. Dette gjelder majoriteten av pasientene i studien (ca. 71 %).

3.2 Intervensjon

Norsk klinisk praksis

Det antas at norske pasienter vil bli behandlet med angiotensin II i henhold til godkjent preparatomtale, hvor det anbefales en startdose på 20 nanogram (ng) per kilo kroppsvekt per minutt via kontinuerlig intravenøs infusjon (se kapittel 1.4). Dosen titreres deretter så ofte som hvert 5. minutt, til ønsket BT oppnås. Behandlingen bør gradvis seponeres når den underliggende sjokktilstanden har bedret seg tilstrekkelig. Angiotensin II kan administreres sammen med noradrenalin, adrenalin, vasopressin, terlipressin, dopamin og/eller fenylefrin (30).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Totalt 163 pasienter ble behandlet med angiotensin II i ATHOS-3 (MITT-populasjon). Startdosen av angiotensin II i studien var 20 ng/kg/min. I løpet av de første 3 timene på behandling ble dosen titrert til et middelarteriestrykk (MAP) ≥ 75 mmHg og < 85 mmHg ble oppnådd. Samtidig ble doser av andre vasopressorer opprettholdt.

I løpet av de første 3 timene varierte angiotensin II-dosen fra 1,25 til 200 ng/kg/min. Median dose av angiotensin II var 10 ng/kg/min ved 30 minutter og ved 3. time, hvor kun 2 av de 114 responderne (1,8 %) fikk mer enn 80 ng/kg/min (30). Etter 3 timer og fram til 48. time ble angiotensin II-dosen justert til maksimalt 40 ng/kg/min (og minimum 1,25). Målet var å opprettholde et middelarteriestrykk mellom 65 og 70 mmHg, samtidig som doser av andre vasopressorer ble redusert. Behandlingen måtte deretter seponeres med en nedjustering av dosen ≤ 10 ng/kg/min hvert 15. minutt, etter studieprotokollen. Innen 3 timer etter seponering og ved et kardiovaskulært SOFA-skår = 4, kunne behandlingen gjenopptas. Dosejusteringer etter middelarteriestrykk i ATHOS-3, er vist i Tabell 4.

Tabell 4. Dosetitreringer av intervensjonen i ATHOS-3 (5).

Mean arterial pressure (mmHg)	Initial dose (ng/kg/min)	Titration interval (min)	Dose titration (ng/kg/min)	Max. dose (ng/kg/min)	Min. dose (ng/kg/min)
Hours 0–3 (target MAP, \geq 75 mmHg)					
\leq 59	20	5	Increase to 80 then by increments of 20*	200	2.5
60–74	20	15	Increase by 10	200	2.5
75–84	na	15	Maintain dose	200	2.5
\geq 85	na	5	Decrease by 10 [†]	200	2.5 [†]
Hours 3–48 (target MAP, 65–70 mmHg)					
\leq 59	–	5	Increase to 40	40	2.5
60–64	–	15	Increase by 10	40	2.5
65–70	–	15	Maintain dose [§]	40	2.5
\geq 70	–	15	Decrease by 10 [¶]	40	2.5**
Hour 48 to Day 7 (target MAP, 65–70 mmHg)					
\leq 59	–	5	Increase to 40	40	2.5
60–64	–	15	Increase by 10	40	2.5
65–70	–	15	Maintain dose [§]	40	2.5
\geq 70	–	15	Decrease by 10 [¶]	40	2.5**

max. = maximum. min. = minimum. MAP = mean arterial pressure. na = not applicable (patients not eligible for study participation). SOC = standard-of-care. * Dosing schema may be modified by consensus of data and safety monitoring board to as low as 60 ng/kg/min and as high as 120 ng/kg/min, if deemed necessary for safety purposes. † Once a dose of 10 ng/kg/min is reached, study drug dose may be further reduced by halving each titration until the minimum dose is achieved. ‡ Dosing may be modified to as low as 1.25 ng/kg/min for patients considered hyper-responders (ie, MAP remains \geq 85 mmHg despite discontinuation of vasopressin and all catecholamines). § If the sum of the norepinephrine and epinephrine doses is \geq 0.03 but $<$ 0.1 μ g/kg/min, the study drug dose should be maintained. ¶ If vasopressin is being used, the patient should be weaned off vasopressin first, then titrate SOC vasopressors until the sum of the norepinephrine and epinephrine dose is as low as 0.03 μ g/kg/min. ** Dosing may be modified to as low as 1.25 ng/kg/min for patients considered hyper-responders (ie, MAP remains \geq 70 mmHg despite discontinuation of vasopressin and reduction of sum norepinephrine and epinephrine dose to as low as 0.03 μ g/kg/min).

Pasientene fikk median 14,30 ng/kg/min (område 1,33–123,70 ng/kg/min) (5). Gjennomsnittlig tid på behandling var 47 timer (standard avvik, SD 27,11). Fire pasienter var fortsatt på behandling etter 48 timer, 3 pasienter etter 72 timer og 1 pasienter etter 168 timer (5). PAION opplyser at pasientene i intervensjonsarmen fikk en total gjennomsnittlig dose på 50,83 μ g per kg kroppsvekt (MITT-populasjon).

Legemiddelverkets vurdering

Den anbefalte doseringen til angiotensin II i preparatomtalen baseres på data fra ATHOS-3. Gjennomsnittlig tid på behandling i studien var 47 timer (\pm 27 timer). Bare noen få pasienter uten tilstrekkelig respons fortsatte behandling med angiotensin II i maksimalt en ukes tid (seponering dag 7 gjald en pasient). Tilleggsanalyser utført under MT-prosessen førte til konklusjonen at en behandlingstid utover 51 timer kan være skadelig for pasienten og føre til høyere dødelighet, sammenlignet med en kortere behandlingstid (5). Behandlingsvarighet er ikke tilstrekkelig etablert gjennom ATHOS-3. For å unngå bivirkninger knyttet til lengre eksponering, er det anbefalt at angiotensin II seponeres så snart den underliggende sjokktilstanden har bedret seg tilstrekkelig. Den ene medisinske fageksperten, som ble konsultert, oppgir at med bakgrunn i virkningsmekanismen, allerede kjente bivirkninger (hypertensjon, takykardi) og prekliniske sikkerhetsdata beskrevet i preparatomtalen, anbefales det å poengtere behovet for hyppig monitorering av hjertefunksjon. Den andre medisinske fageksperten oppgir også at basert på foreløpig kliniske data, bør angiotensin II administreres med forsiktighet og med hensyn til bivirkninger, under nøye overvåkning som er naturlig på intensiv med pasienter i septisk sjokk, inkludert hyppig vurdering av hjertefunksjon. Fageksperten supplerer med at foreslått oppstartdose på 20 ng/kg/min kan være høy til noen pasienter, tatt i betraktning den markante initiale blodtrykkstigningen i intervensjonsgruppen i ATHOS-3.

I studien hadde majoriteten av pasientene nedtitrert angiotensin II-dosen allerede i løpet av den første timen under behandling. Sensitivitetsanalyser utført av EMA viser at 67 % av pasientene hadde behov for lavere dose enn 20 ng/kg/min etter 30 minutter på behandling; ca. halvparten av pasientene trengte 5 ng/kg/min eller mindre og 24 % av pasientene trengte 2,5 ng/kg/min eller mindre (5). Det var diskutert under MT-prosessen om en lavere startdose kunne være et bedre alternativ, både med tanke på effekt og sikkerhet. Ytterligere sikkerhetsdata ble levert som antyder at en startdose på 20 ng/kg/min ikke er skadelig for pasienter som er sensitive mot angiotensin II, men at for noen få pasienter som er mindre sensitive mot angiotensin II, kan opptitrering fra 5 ng/kg/min til maksimal anbefalt dose på 80 ng/kg/min føre til for lang tid med lav middelarterietrykk. Den foreslåtte startdosen på 20 ng/kg/min ble derfor til slutt godtatt fra CHMP¹⁵(5).

Det antas at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil bli behandlet med angiotensin II i henhold til godkjent preparatomtale, som er basert på studiedata fra ATHOS-3. Behandlingsvarighet er ikke tilstrekkelig etablert gjennom ATHOS-3. Angiotensin II bør administreres med forsiktighet og under nøye overvåkning.

3.3 Komparator

Norsk klinisk praksis

Sjokk krever rask behandling i sykehus for å sikre organperfusjon gjennom reetablering av tilstrekkelig BT, som regel igjennom væskebehandling og administrering av vasopressorer. Den underliggende årsaken til sjokket blir samtidig identifisert og behandlet. For pasienter uten eller med utilstrekkelig respons på behandling med andrelinje vasopressor argininvasopressin, må en potensiell gunstig effekt av høyere doser av tilgjengelige vasopressorer veies opp mot risikoen for behandlingsrelaterte bivirkninger. For ytterligere informasjon om dagens behandling og relevant komparator, se henholdsvis kapittel 1.2.1 og kapittel 1.5.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Totalt 158 pasienter ble behandlet med placebo i ATHOS-3-studien (mITT-populasjon). I likhet med intervensjonsarmen, ble placebo-dosen titrert til ønsket middelarterietrykk ble oppnådd i løpet av de første 3 timene, mens doser av andre vasopressorer ble opprettholdt. Etter time 3 og fram til time 48 ble placebodosen nedtitrert til en maksimal infusjonshastighet på 40 ng/kg/min for å opprettholde et middelarterietrykk mellom 65 og 70 mmHg, samtidig som doser av andre vasopressorer ble redusert.

Pasientene fikk median 41,75 ng/kg/min (område 3,13–151,54 ng/kg/min) med placebo. Median tid på behandling var 48 timer, som i intervensjonsarmen. Gjennomsnittlig tid på behandling var 40,4 timer (SD 14,24), med 5 pasienter igjen på behandling etter maksimum 60 timer (5). PAION opplyser at pasientene i komparatorarmen totalt fikk en gjennomsnittlig dose på 87,97 µg per kg kroppsvekt.

Legemiddelverkets vurdering

I studien ble behandling med angiotensin II sammenlignet med behandling med volummatchende placebo. Pasientene i begge behandlingsarmene fikk samtidig behandling med vasopressorer. I førstelinje

¹⁵ Committee for Medicinal Products for Human Use

benyttes som regel noradrenalin i norsk klinisk praksis, etterfulgt av vasopressin. I studien fikk pasientene en rekke forskjellige vasopressorer, inkludert adrenalin, dopamin og fenylefrin.

Komparator i studien er placebo i tillegg til dagens standardbehandling (SoC), som anses som relevant for norsk klinisk praksis. SoC består av væskebehandling og vasopressorer i første- og andre linje (som regel noradrenalin etterfulgt av vasopressin).

3.4 Utfallsmål

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på resultater fra studien ATHOS-3, og er oppsummert i Tabell 5. PAION har levert inn data for hele mITT-populasjon samt en subgruppe med studiepasienter (ca. 71 %) som hadde mottatt minst 2 vasopressorer før studiestart, heretter kalt målpopulasjon. Resultater for begge populasjoner presenteres videre i rapporten.

Tabell 5. Oppsummering av effektresultater i mITT-populasjon og målpopulasjon (fra innsendt dokumentasjon).

Endepunkt (95 % KI, p)	mITT-populasjon	Målpopulasjon
Primært endepunkt		
MAP time 3, OR	7,95 (4,76, 13,3, p < 0,001)	7,10 (3,84, 13,1, p < 0,001)
Sekundære endepunkter		
Kardiovaskulært (CV) SOFA-skår, gjennomsnittlig forskjell	-0,47 (-0,49, -0,45, p = 0,01)	-0,61 (-0,64, -0,58, p = 0,006)
Totalt SOFA-skår, gjennomsnittlig forskjell	0,01 (-0,06, 0,08, p = 0,987)	-0,53 (-0,63, -0,43, p = 0,480)
Eksplorative endepunkter		
Dødelighet av alle årsaker, dag 7, HR	0,78 (0,53, 1,16, p = 0,218)	0,75 (0,49, 1,15, p = 0,186)
Dødelighet av alle årsaker, dag 28, HR	0,78 (0,57, 1,07, p = 0,123)	0,70 (0,49, 0,99, p = 0,044)
Vasopressordoser over tid, endring fra baseline time 0-3, gjennomsnittlig forskjell	-0,04 (-0,041, -0,039, p ≤ 0,001)	-0,04 (-0,041, -0,039, p = 0,001)
Vasopressordoser over tid, endring fra baseline time 3-48, gjennomsnittlig forskjell	-0,07 (-0,076, -0,064, p = 0,194)	-0,07 (-0,079, -0,061, p = 0,009)

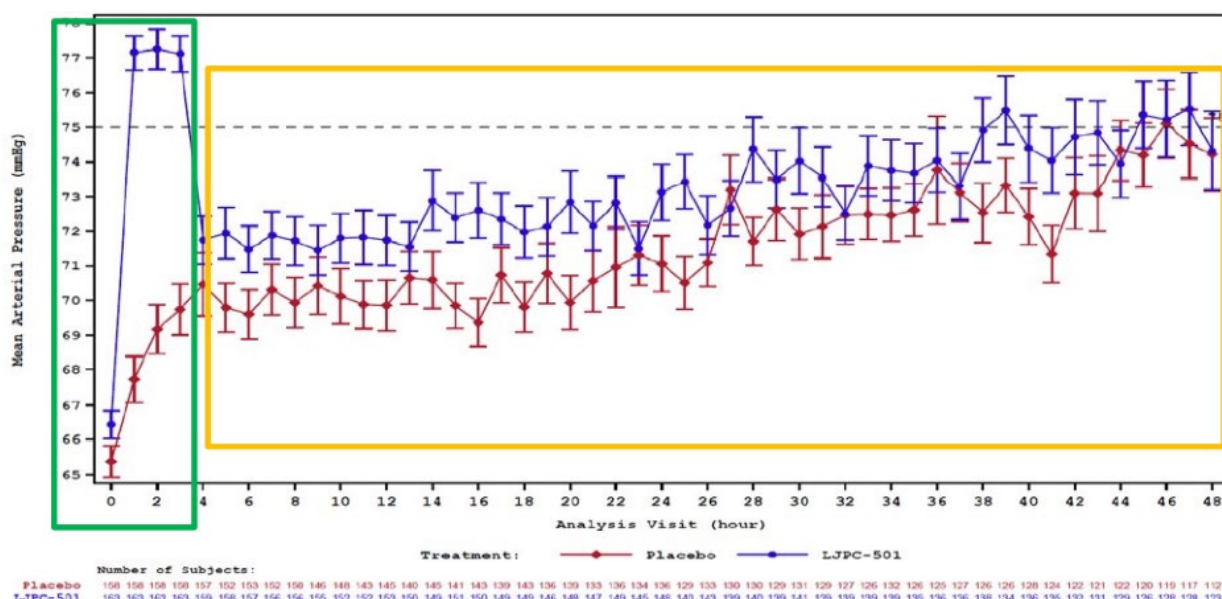
Endepunkt (95 % KI, p)	mITT-populasjon	Målpopulasjon
Tid i intensivavdeling, HR	0,99 (0,71, 1,39, p = 0,957)	0,99 (0,65, 1,50, p = 0,408)
Tid i sykehus, HR	0,86 (0,57, 1,31, p = 0,486)	0,99 (0,59, 1,66, p = 0,974)
Tid på ventilator, HR	0,98 (0,63, 1,52, p = 0,928)	1,11 (0,64, 1,92, p = 0,710)

KI: konfidensintervall, p: p-verdi, HR: hasardratio; OR: odds ratio

Primært endepunkt

Studiens primære endepunkt var prosentandelen pasienter som oppnådde enten en MAP ≥ 75 mmHg eller ≥ 10 mmHg økning i MAP etter 3 timer, uten en samtidig økning i baseline vasopressorterapi. MAP etter 3 timer er basert på gjennomsnittet av 3 MAP målinger tatt etter 2,45 timer, 3 timer og 3,15 timer etter randomisering og oppstart med studielegemiddelet ved time 0. Det primære endepunktet ble oppnådd av 70 % av pasientene som var randomisert til angiotensin II sammenlignet med 23 % av pasientene i placebogruppen (p < 0,0001). Behandlingseffekten i mITT-populasjon var konsistent hos pasienter med høyrisiko-kriterier som lav baseline-MAP eller APACHE II-skår, som var stratifikasjonsvariabler (30).

Pasientene behandlet med angiotensin II nådde MAP-måleendepunktet etter i median 5 minutter (30). Endringen i gjennomsnittlig MAP fra baseline var signifikant høyere i angiotensin II-gruppen enn i placebogruppen i løpet av time 0 til 3 (p < 0,001), men ikke etter time 3 til 48 (uthevet henholdsvis med grønt og oransje i Figur 2).



Figur 2. MAP fra baseline til time 48 hos mITT populasjon i ATHOS-3 (5).

Behandlingseffekten rapportert i målpopulasjonen var noe lavere enn i mITT-populasjonen, andel respondere var 66,7 % i angiotensin II-gruppen sammenlignet med 23 % i placebogruppen ($p < 0,0001$) (fra innsendt dokumentasjon). Resultater for målpopulasjonen er vist i tabellen under.

Tabell 6. Resultater fra den primære analysen på MAP etter 3 timer i målpopulasjonen (fra innsendt dokumentasjon).

	Placebo (n=115)	Angiotensin II (n=114)	Total (n=229)
Respondere, n (%)	26 (22,6%)	76 (66,7%)	102 (44,5)
Uavhengig variabel*	OR (95 % KI)		P-verdi
Behandling, Angiotensin II	7,10 (3,84, 13,1)		< 0,001
Baseline MAP, < 65 mmHg	0,48 (0,25, 0,90)		0,0230
Baseline APACHE II-skår	1,00 (0,96, 1,04)		0,9022
Vasopressin 6 timer før randomisering	3,17 (0,87, 11,5)		0,0794
Gjennomsnittlig NED 6 timer før randomisering	0,45 (0,15, 1,29)		0,1367
*Chi-square test from logistic regression model including angiotensin II treatment compared to placebo, and adjusted by baseline MAP, baseline APACHE II Score, vasopressin use six hours prior to randomisation and mean NED over the six hours prior to randomisation. NED: norepinephrine-equivalent dose.			

Sekundære endepunkter

Kardiovaskulært (CV) SOFA-skår

CV SOFA-skår ved screening og etter 48 timer var et sekundært endepunkt i ATHOS-3. Ved baseline hadde alle pasienter et CV SOFA-skår på 4. CV SOFA-skår er basert på følgende:

- Ingen hypotensjon: skår 0, men hvis MAP < 70mmHg: skår +1.
- Dersom på vasopressorterapi:
 - dopamin < 5 µg/kg/min eller dobutamin (uavhengig dose): skår +2
 - dopamin > 5 µg/kg/min eller adrenalin eller noradrenalin < 0,1 µg/kg/min: skår +3
 - dopamin > 15 µg/kg/min eller adrenalin eller noradrenalin > 0,1 µg/kg/min: skår +4.

I studien ble det rapportert en endring i CV SOFA-skår fra screening til time 48 på -1,75 (standard avvik (SD) 1,77, 95 % KI: -2,02, -1,48) i angiotensin II-gruppen sammenlignet med -1,28 (1,65, 95 % KI: -1,54, -1,02) i placebogruppen. Dette resulterer til en gjennomsnittlig forskjell mellom angiotensin II og placebo på -0,47 (SD 0,191, 95 % KI: -0,49, -0,45, $p = 0,01$). Etter 48 timer var det flere pasienter i angiotensin II-

gruppen enn i placebogruppen som ikke lenger brukte vasopressorer (40,5 % mot 28,5 %), og som da hadde et CV SOFA-skår ≤ 1 . Tilsvarende resultater i målpopulasjonen er presentert i Tabell 7.

Tabell 7. Endring fra screening i CV SOFA-skår (målpopulasjon) (fra innsendt dokumentasjon).

	Placebo (n=115)	Angiotensin II (n=114)	P-verdi
Gjennomsnittlig endring i CV SOFA-skår	-1,08 (1,56)	-1,69 (1,78)	-
Gjennomsnittlig forskjell mellom angiotensin II og placebo (95 % KI)	-0,61 (-0,54, 0,58)		0,006

Total SOFA-skår

Total SOFA-skår ved screening og etter 48 timer var det andre sekundære endepunktet i studien. Total SOFA-skår baseres på seks forskjellige skårer fra seks organsystemer (respiratorisk -PaO₂/FiO₂, nervesystem- Glasgow-komaskala, kardiovaskulært-MAP eller vasopressorer som kreves, hepatisk-bilirubin, koagulasjons-blodplater og nyre-kreatinin eller urinveier output), hver gradert fra 0 til 4. Det totale SOFA-skåret varierer fra 0 til 24 (5).

I studien ble det rapportert en forverring i totalt SOFA-skår fra screening til time 48 på +1,05 (5,50, 95 % KI: 0,21, 1,9) i angiotensin II-gruppen (11,77 ved baseline, SD 2,84) sammenlignet med +1,04 (5,34, 95 % KI: 0,21, 1,9) i placebogruppen (12,72 ved baseline, SD 3,31) ($p = 0,4901$) (5). Tilsvarende resultater i målpopulasjonen er presentert i tabellen under.

Tabell 8. Endring fra screening i totalt SOFA-skår (målpopulasjon) (fra innsendt dokumentasjon).

	Placebo (n=115)	Angiotensin II (n=114)	P-verdi
Gjennomsnittlig endring i totalt SOFA-skår	1,92 (5,53)	1,39 (5,79)	-
Gjennomsnittlig forskjell mellom angiotensin II og placebo (95 % KI)	-0,53 (0,63, -0,43)		0,480

Eksplorative endepunkter

Dødelighet dag 7 og dag 28

Dag 7 var dødeligheten 29 % (47 av 163) i angiotensin II-gruppen sammenlignet med 35 % (55 av 158) i placebogruppen (mITT-populasjon). Dag 28 var 75 av 163 pasienter i angiotensin II-gruppen døde (46 %, 95 % KI 39 %, 54 %) sammenlignet med 85 av 158 placebo-behandelnde pasienter (54 %, 95 % KI 46 %, 62 %). Den relative risikoen for dødelighet i mITT-populasjonen dag 28 var 0,78 (95 % KI: 0,57, 1,07; ikke stratifisert logrank test) (5). Overlevelse er forbedret i angiotensin II-gruppen, men resultatene er ikke statistisk signifikante (5). Resultater for målpasientpopulasjon er vist i Tabell 9.

Tabell 9. Dødelighet av alle årsaker i målpopulasjonen (fra innsendt dokumentasjon).

	Placebo (n=115)	Angiotensin II (n=114)	P-verdi
Dødelighet av alle årsaker, dag 7, n (%)	147 (41 %)	38 (33 %)	-
Dødelighet av alle årsaker, dag 28, n (%)	70 (61 %)	55 (48 %)	-
Relativ forskjell			
Dag 7: Hasard ratio (HR) (95 % KI)	0,75 (0,49, 1,15)		0,186
Dag 28: Hasard ratio (HR) (95 % KI)	0,70 (0,49, 0,99)		0,044

Endring i vasopressordoser over tid

De første 3 timene i studien ble det rapportert en gjennomsnittlig reduksjon i vasopressordoser (ikke angiotensin II) på 0,03 (0,063) µg/kg/min i angiotensin II-gruppen sammenlignet med en økning på 0,01 (0,079) µg/kg/min i placebogruppen ($p = 1,09 \times 10^{-6}$). Etter dette tidspunktet og fram til time 48, var det rapportert en reduksjon av vasopressordoser fra baseline i begge behandlingsarmene. Denne var numerisk større i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen (henholdsvis -0,11 (0,512) og -0,04 (0,451) µg/kg/min; forskjell på 0,07 µg/kg/min, 95 % KI: -0,076, -0,064, $p = 0,194$) (5). Alle vasopressordoser presentert er konvertert til NED. Lignende trender i endring av vasopressordoser over tid er observert i målpopulasjonen, som vist i Tabell 10.

Tabell 10. Endring i vasopressordoser over tid i målpopulasjonen (fra innsendt dokumentasjon).

	Placebo (n=115)	Angiotensin II (n=114)	P-verdi
Endring fra baseline i total NED, time 0-3			
Gjennomsnittlig NED µg/kg/min (SD)	0,01 (0,09)	-0,03 (0,06)	
Gjennomsnittlig forskjell (95 % KI)	-0,04 (-0,041, -0,039)		0,001
Endring fra baseline i total NED, time 3-48			
Gjennomsnittlig NED µg/kg/min (SD)	-0,01 (0,50)	-0,08 (0,57)	-
Gjennomsnittlig forskjell (95 % KI)	-0,07 (-0,079, -0,061)		0,009

Tid i intensivavdeling

PAION skriver i innsendt dokumentasjon at tid i intensivavdeling (fra time 0 til utskrivning) ble sammenlignet på tvers av behandlingsarmene ved bruk av Kaplan-Meier-formelen og log-rank test.

Pasienter som døde ble sensurert på dødsdagen, hvis det var det samme som dagen for utskrivning fra intensivavdelingen. Hazardratio (HR) ble estimert gjennom en proporsjonal risikomodel.

Median tid i intensivavdeling i angiotensin II-gruppen ble estimert til 16 dager (95 % KI, 14, 22). I placebogruppen var medianen 17 dager (95 % KI, 14, 20) (mITT-populasjon). HR var 0,99 (95 % KI, 0,71, 1,39, $p=0,957$). I målpopulasjon er det estimert en lik median tid i intensivavdelingen i placebogruppen, men en kortere median tid i angiotensin II-gruppen, nemlig 15 dager (95 % KI, 12, 22). HR var 0,99 (95 % KI, 0,65, 1,50, $p=0,408$).

Tid innlagt på sykehus

Median tid til utskrivning fra sykehus i angiotensin II-gruppen var estimert fra PAION til 29,34 dager (95% KI, 24, 38) sammenlignet med 28 dager i placebogruppen (95 % KI, 23, 33). HR var 0,86 (95% KI, 0,57, 1,31, $p=0,486$) (mITT-populasjon). I målpopulasjonen var det ingen forskjell mellom behandlingsarmene på median tid pasientene er innlagt på sykehus; 28 dager med angiotensin II (95% KI, 22, 35,9) og 28 dager med placebo (95 % KI, 23, 35,9). HR var 0,99 (95% KI, 0,59, 1,66, $p=0,974$).

Tid på ventilator

PAION har estimert ut i fra studiedata og en proporsjonel risikomodel at pasientene i angiotensin II-gruppen (mITT-populasjon) var på ventilator i median 10,29 dager (95 % KI, 8,14, 13,46) sammenlignet med 10,29 dager i placebogruppen (95 % KI, 7,95, 13,46). HR var 0,98 (95 % KI, 0,63, 1,52, $p=0,928$). For målpopulasjoner er det estimert en median tid på ventilator i placebogruppen på 10,94 dager sammenlignet med 10,61 dager i angiotensin II-gruppen, og en HR 1,11 (95% KI, 0,64, 1,92, $p=0,71$).

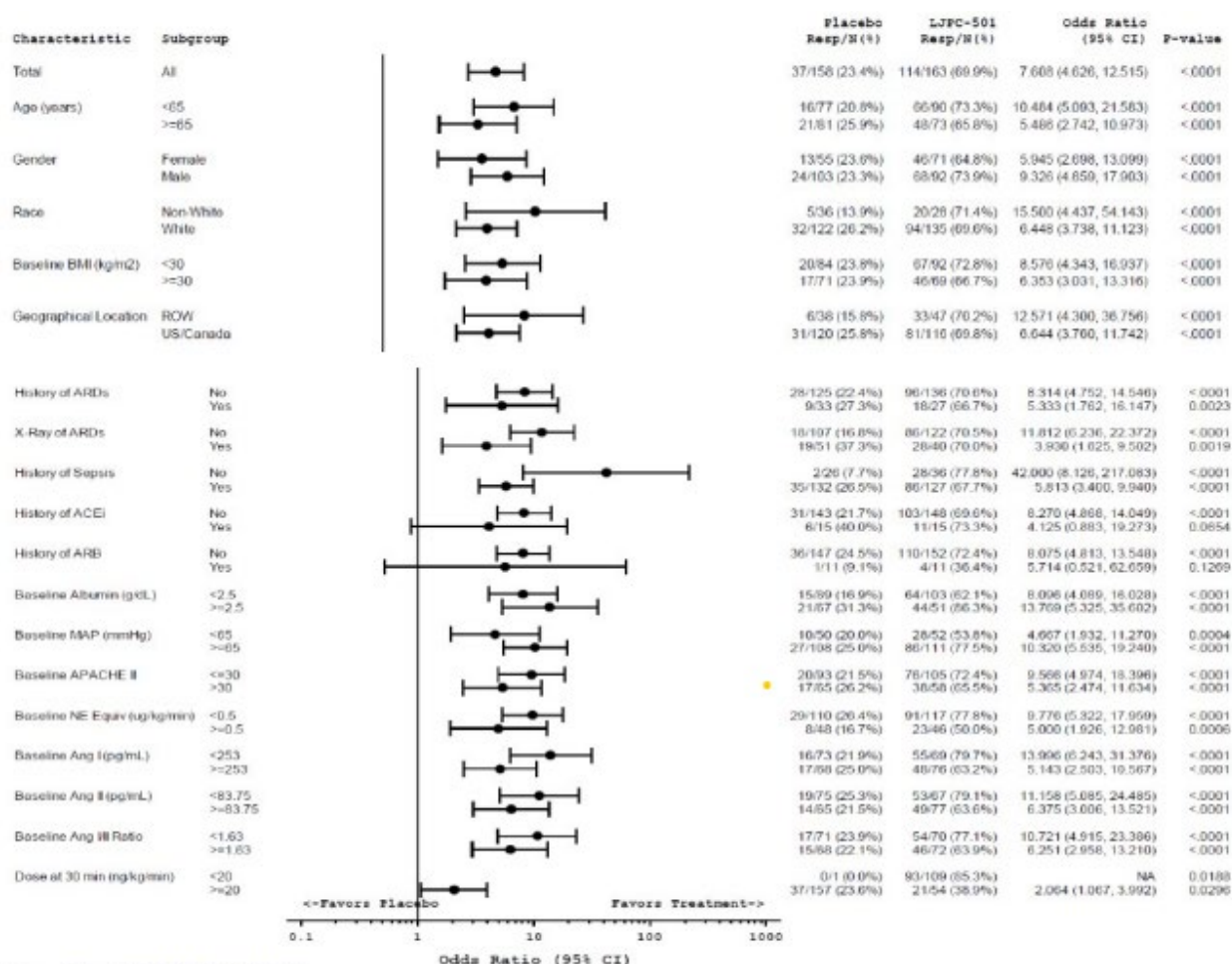
Subgruppeanalyser

Under MT-prosessen ble 18 forskjellige subgruppeanalyser for MAP time 3 evaluert (alder, kjønn, rase, kroppsmasseindeks (BMI), baseline MAP, baseline serumalbumin, baseline APACHE II-skår, geografisk region, nylig eksponering for ACE-hemmere¹⁶, nylig eksponering for ARB¹⁷, ARDS¹⁸-historikk, sepsis-historikk, baseline noradrenalin-ekvivalent dose (NED), baseline endogene angiotensin I og II nivåer, og forholdet mellom angiotensin I og angiotensin II (Figur 3).

¹⁶ Angiotensin-konverterende enzym-hemmere er en gruppe legemidler som hindrer dette enzymet i å danne angiotensin II. Disse brukes hovedsakelig i behandling av høyt blodtrykk og hjertesvikt.

¹⁷ Angiotensin II-reseptorblokkere er legemidler som virker ved å blokkere effekten av angiotensin II og som ofte brukes i behandling av høyt blodtrykk.

¹⁸ ARDS: akutt respiratorisk distress syndrom, separat etter sykehistorie og screening av røntgenundersøkelse av thorax.



Source: Figure 14.2.6.2.1, Table 14.2.9.1.1

Note: Odds ratio and 95% CIs with Chi-square test p values. The cutoff values for subgroups by angiotensin I and II levels and I/II ratio are median values.

Abbreviations: ACEi = angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor type 1 blocker; ARDS = acute respiratory distress syndrome; BMI = body mass index; MAP = mean arterial pressure; NE = norepinephrine.

Figur 3. Subgruppeanalyser for MAP time 3 presentert i forestplott (mITT populasjon, analyser av en variabel) (5)

Alle oddsratio (OR) var > 1 og bare to konfidensintervaller (tidligere behandling med ACE-hemmer og tidligere ARB-behandling) inkluderte verdien 1. For alle andre subgrupper var MAP-respons time 3 i favør av angiotensin II. Resultater fra subgruppeanalysene er generelt konsistente med resultater i den totale populasjonen (dvs. konsistent mereffekt av angiotensin II sammenlignet med placebo i MAP-respons og gunstig trend i overlevelse) (5). Data fra subgrupper tyder også på at angiotensin II øker MAP-responsen uavhengig av baseline NED og av baseline angiotensin-nivåer (5).

Post-hoc subgruppeanalyser

Det ble også utført post-hoc subgruppeanalyser hos pasienter med akutt nyreskade (AKI) behandlet med nyreerstatningsterapi (RRT) ved oppstart med angiotensin II eller placebo (henholdsvis n= 45 og n= 60) (35). Dette for å minske usikkerheten rundt angiotensin II sin fordel på dødelighet og morbiditet. Pasienter i angiotensin II-gruppen hadde en bedre MAP-respons sammenlignet med placebo, også i denne subgruppen. Analysen viser at angiotensin II kan ha en potensiell effekt i å forebygge eller reversere nyresvikt, men pasientutvalget var for lite til å kunne konkludere noe om dette. Ifølge Tumlin et al. hadde

pasienter med akutt nyreskade (AKI) behandlet med angiotensin II også en høyere overlevelse ved dag 28 sammenlignet med placebo. Tilgjengelig data støtter ikke dette, ifølge CHMP sin vurdering under MT-prosessen, og det kan være at effekten på overlevelse var overestimert i denne eksplorative post-hoc-analysen (5)

Legemiddelverkets vurdering

PAION vurderte i samarbeid med en klinisk ekspert, at undergruppen kalt målpopulasjonen (studiepasienter som fikk ≥ 2 vasopressorer), er mest representativ for norske pasienter. Basert på innspill fra to medisinske fageksperter vurderte Legemiddelverket i kapittel 3.1 derimot at hele pasientpopulasjonen i ATHOS-3 anses som relevant nok for norsk klinisk praksis. Resultater for hele pasientpopulasjonen (mITT-populasjon) er vurdert av EMA under MT-prosessen. Målpopulasjonen var ikke en predefinert subgruppe i studien. Legemiddelverket har ikke vurdert resultater for målpopulasjonen inngående, men de ser generelt ut til å være relativt like resultatene for mITT-populasjonen.

I studien ble det primære utfallsmålet oppnådd av en signifikant større andel pasienter i angiotensin II-gruppen sammenlignet med placebogruppen, henholdsvis 70 % og 23 % (OR, 7,95; 95 % KI: 4,76, 13,3, $p < 0.0001$) (5). En lignende signifikant forskjell mellom behandlingsarmene ses også i målpopulasjonen, henholdsvis 67 % og 23 % (OR, 7,10, 95 % KI: 3,84, 13,1, $p < 0.0001$). MAP-responsen opprettholdes de tre første timene på behandling i mITT-populasjonen (30), og er konsistent på tvers av et stort antall subgrupper (bl.a. alder, nedsatt nyre- eller leverfunksjon) og tilleggsanalyser (5). Subgruppeanalyser viser at pasienter som er sykere (dvs. med baseline MAP < 65 mmHg, baseline APACHE-II > 30 , baseline NED > 5 $\mu\text{g/kg/min}$) hadde høyere MAP-respons på angiotensin II (5).

CV SOFA-skår er et av de sekundære endepunktene i ATHOS-3 med en statistisk signifikant poengreduksjon på -0,47 mellom angiotensin II- og placebogruppen i mITT-populasjonen (-0,49, -0,45, $p = 0,01$). Tilsvarende forskjell i målpopulasjonen var -0,61 poeng (-0,64, -0,58, $p = 0,006$). Det er usikkert om forskjellene er klinisk relevante, siden dette ikke er definert i litteraturen (5). CV SOFA-skåringsberegninger baseres på MAP, som allerede er målt gjennom studiens primære endepunkt, og er også basert på dosen av katekolaminer (ikke angiotensin II). Måten skåren er definert kan overdrive behandlingseffekten til angiotensin II (gjennom reduksjon av annen vasopressor-terapi). Å erstatte en vasopressor med en annen (f.eks. adrenalin med angiotensin II) anses ikke som klinisk fordelaktig etter CHMPs oppfatning, da det ikke er bevis på at angiotensin II er en sikrere vasokonstriktor enn katekolaminer (5). Total SOFA-skår var det andre sekundære endepunktet i ATHOS-3. Total SOFA-skår ved baseline i studien var 11,77 poeng i angiotensin II-gruppen og 12,72 poeng i placebogruppen, og ifølge CHMP sine beregninger var dette en statistisk signifikant forskjell (forskjell: -0,95; 95 % KI: -1,63, -0,27). Dette tyder på at det ble randomisert sykere pasienter med høyere dødelighet til placebogruppen (flere pasienter med organsvikt) (5). Studien viste likevel en lik forverring i totalt SOFA-skår fra screening til time 48 mellom de to behandlingsarmene. Korrelasjonen mellom MAP-respons og forebygging eller reversering av organsvikt er dermed tvilsomt, og funnene på forbedring av CV SOFA-skår i intervensjonsarmen virker lite troverdige.

Overlevelse er forbedret i angiotensin II-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen, men resultatene er ikke signifikante i mITT-populasjonen. Forbedringer ses allerede dag 7 med 29 % dødelighet i angiotensin II-gruppen og 35 % i placebo-gruppen. Dødelighet dag 28 er beregnet til 46 % ved behandling

med angiotensin-II og 54 % i placebo-gruppen (risikofrekvens 0,78; 95 % KI, 0,57 – 1,07; ikke stratifisert logrank test, analyser av én variabel) (mITT-populasjon). Majoriteten av pasientene døde av sepsis. Kardiovaskulære relaterte dødsfall ble rapportert hos 12,7 % av pasientene i placebo-gruppen og 7,9 % av pasientene i angiotensin II-gruppen (absolutt risikoforskjell på 4,7 %) (5). For målpopulasjonen, har PAION beregnet en HR på 0,70 (95 % KI, 0,49, 0,99, $p = 0,044$, ikke stratifisert logrank test), som viser til en statistisk signifikant forskjell på dødelighet dag 28 mellom behandlingsgruppene i denne subgruppen. Studien var likevel ikke designet for å vise forskjeller mellom behandlingsarmene for dette endepunktet, og det kan dermed ikke trekkes robuste konklusjoner. Lavere SOFA-skår ved baseline i angiotensin II-gruppen (se over) gjør også at resultatene på forbedret overlevelse må tolkes med forsiktighet.

Multivariate analyser av dødelighet dag 28 viste at pasienter med baseline MAP < 65 mmHg, APACHE II-skår > 30, sted USA og Canada versus resten av verden, baseline AKI på RRT, baseline SOFA-skår >12; MELD-skår ≥ 20 , røntgenfunn av ARDS og baseline NED $\geq 0,5 \mu\text{g/kg/min}$ hadde høyere risiko for dødelighet dag 28. Analysene viste at randomisering til angiotensin II-gruppen ikke var assosiert med lavere dødelighetsrisiko. HR for angiotensin II-gruppen sammenlignet med placebogruppen var beregnet til 0,89 (95 % KI, 0,64–1,24), som kan oversettes til at en relativ økning av dødelighet ved behandling med angiotensin II ≥ 25 % kan teoretisk utelukkes (5). EMA utførte imidlertid eksplorative analyser, som viste at angiotensin II sin effekt på MAP sannsynligvis korrelerer med en positiv effekt på overlevelse.

Dødelighetsdata fra en pågående prospektiv kohortstudie med lignende inklusjonskriterier som ATHOS-3-studien ($n = 53$) ble også evaluert av EMA. Studien hadde en lavere startdose for angiotensin II (5 ng/kg/min). Av de 53 pasientene var 31 (59 %) døde dag 28, hvorav 21 (40 %) døde før dag 7. Disse dataene viser høyere dødelighet enn det som ble beregnet i ATHOS-3. Imidlertid mangler det dokumentasjon på pasientkarakteristika fra denne studien. Det er ukjent hvorvidt disse pasientene er sammenlignbare med de i ATHOS-3. EMA konkluderte med at det er behov for kontrollerte studier som kan vise en effekt av angiotensin II på overlevelse og/eller sykелighet sammenlignet med SoC (5).

Behandling med angiotensin II førte til vasopressorsparing (gjennomsnittlig endring i CV SOFA-skår $-1,75$ mot $-1,28$; $p = 0,0129$) (5). Nesten 41 % av pasientene i angiotensin II-gruppen hadde ikke lenger behov for SoC vasopressorer etter 48 timer sammenlignet med ca. 29 % av de placebobehandlede pasientene (CV SOFA-skår ≤ 1). Eksplorative analyser, som EMA utførte, viser at pasienter som hadde minst 50 % reduksjon av vasopressordoser (NED) etter 24 timer, hadde dobbelt så stor sannsynlighet for å overleve til dag 28 ($p < 0,0001$) (5). Den vasopressorsparende effekten av angiotensin II (≥ 50 % reduksjon i NED) kan anses som et relevant utfallsmål fra pasientens perspektiv. I EPAR refereres det videre til undergruppen av pasienter med AKI som var på RRT ved baseline, hvor angiotensin II førte til forbedringer i viktige målinger relatert til organfunksjon; betydelig flere pasienter avbrøt RRT og ventilasjon og flere pasienter ble skrevet ut fra ICU og sykehus dag 28. Dette tyder på en gunstig effekt av behandling med angiotensin II på nyrefunksjonen, som kan skyldes økt nyreperfusjon. En stor begrensning med studien er at det ikke ble tatt direkte målinger av organperfusjon av hjerte, lunger, lever, nyre, tarm eller hjerne.

De første 3 timene i studien ble det rapportert en reduksjon i vasopressordoser (ikke inkludert angiotensin II) i angiotensin II-gruppen sammenlignet med en økning i placebogruppen. Dette til tross for at studien var designet slik at doser av andre vasopressorer ble opprettholdt i samme periode. Dette er delvis forklart ved at pasienter med manglende effekt av placebo av sikkerhetsmessige årsaker kunne få endret vasopressordosene. Disse pasientene hadde en høyere dødelighet og en tendens til å være eldre

med lavere MAP ved baseline. Med pasientene i placeboarmen å være underbehandlet, kan det ikke utelukkes at MAP-respons ved behandling med angiotensin II sammenlignet med placebo er overestimert. Under MT-prosessen ble det konkludert med at forsinket titrering av SoC-vasopressorer i studien, trolig ikke hadde en signifikant innvirkning på 28-dagers dødelighet hos pasienter i placebo-gruppen.

Foreløpig er effekten av angiotensin II på morbiditet og dødelighet ikke fastlagt i egnede studier (30). EMAs effektvurdering er basert på surrogatendepunkter. Samlet sett tyder dataene på at angiotensin II kan redde noen ekstra pasienter sammenlignet med placebo, og at mangel på respons på angiotensin II er en indikator for dårlig prognose (5). Effekten av angiotensin II på klinisk relevante utfallsmål må bekreftes. CHMP var enig i at en bekreftende fase III-studie i høyrisikopasienter (PAES), som beskrevet i kapittel 2, må utføres etter MT-godkjenning. Studien inkluderer en høyrisiko subpopulasjon med flere morbiditeter og økt dødelighet (pasienter med nyresvikt på AKI/RRT, med eller uten leversvikt og MELD-skår ≥ 30 , ARDS, SOFA-skår ved baseline >15 , baseline MAP < 65 mmHg, APACHE II-skår > 30 , baseline NED $\geq 0,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Det primære endepunktet vil være endring i NED fra baseline til time 2. Studiemedikamentet må gi en tilstrekkelig blodtrykksøkning for at klinikeren trygt skal kunne redusere NED. De sekundære endepunktene vil inkludere dødelighet. Studieresultater forventes senest i midten av 2024. Sikkerhetsdata etter markedsføring av angiotensin II evalueres i tillegg kontinuerlig av en Data Safety Monitoring Committee (DSMC).

Den ene medisinske fageksperten som ble konsultert, oppgir at ATHOS-3 egentlig bare viste at angiotensin II fungerer som vasopressor og det er enda ikke gode overlevelsesdata på generelle intensivpasienter med sepsis og tilleggstilstander, ikke minst med samtidig hjertesvikt, med samtidig alvorlig lungesykdom som ARDS og perifer sirkulasjonssvikt (kalde føtter, 'røykebein', diabetes-forårsaket sirkulasjonssvikt i ben m.m.). Gode overlevelsesdata foreligger ikke, og ved en eventuell innføring av angiotensin II i norsk klinisk praksis, risikerer man en ukritisk anvendelse og usystematisk klinisk testing før man sikkert vet om overlevelse oppveier bieffekter. Den medisinske fageksperten opplyser videre at noen subgrupper i ATHOS-3 viste i etter-analyser mer lovende resultater, nemlig pasientene med nyresvikt og dialyse under intensivoppholdet og de med relativt lav konsentrasjon av egenprodusert angiotensin II. Ifølge eksperten er det ikke overraskende hvis slike subgrupper av sjokk-pasienter vil profitere mer på angiotensin II enn andre, men dette vil måtte bekreftes av kommende data. Sjokk har flere årsaker og forløp og antakelig distributive sjokk også. Angiotensin II i blodet måles ikke rutinemessig og er trolig kostbart, mens renin er et mulig brukbart surrogatmål og lettere tilgjengelig, men heller ikke rutineanalyse, men det kan komme. Det finnes pågående studier for dette. Eksperten supplerer med at det er en veldig spennende annen side ved angiotensin II og septisk sjokk, nemlig den mulige effekten på nyresvikt (planlagte studier) og effekter på immunrespons. Den andre fageksperten som ble konferert av Legemiddelverket, supplerer med at randomiserte, kontrollerte studier med relevante kliniske endepunkter (f.eks. overlevelse, nyresvikt) imøteses, også initiert i norske intensivavdelinger.

Oppsummering av Legemiddelverkets vurdering

ATHOS-3 dokumenterer at angiotensin II øker MAP ved time 3, både i MITT-populasjonen og målpopulasjonen. Selv om gjenoppretting av blodtrykk er viktig i behandling av hypotensjon ved sjokk, er det usikkert hvorvidt effekten av angiotensin II er av klinisk relevans, ettersom det ikke er vist forbedring av total SOFA-skår i forhold til placebo eller signifikant forbedring i den totale dødeligheten. Dødelighet av alle årsaker, både på dag 7 og dag 28, ser ut til å være lavere i angiotensin II-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Studien var imidlertid ikke designet for å vise forskjeller mellom behandlingsarmene for

dette endepunktet, og det kan dermed ikke trekkes robuste konklusjoner. En bekreftende fase IV-studie i høyrisikopasienter (PAES) pågår. Resultater forventes innen slutten av juni 2024. I løpet av studietiden i ATHOS-3 ble det videre rapportert en reduksjon av vasopressordoser i begge behandlingsarmene. Reduksjonen var større i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen, og støtter at angiotensin-II kan ha en vasopressorsparende effekt. For tid i intensivavdelingen, på ventilator og tid innlagt på sykehus er det ikke observert signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene.

3.4.2 Sikkerhet

Innsendt klinisk dokumentasjon

ATHOS-3 rapporterte generelt færre behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAEs) i angiotensin-gruppen sammenlignet med placebogruppen (87,1 % mot 91,8 %), noe som også gjaldt bivirkninger av grad 3 og 4 (65,6 % mot 69,6 %) (5). Alvorlige TEAEs ble rapportert hos 60,7 % av de angiotensin II behandlede pasientene og 67,1 % av de placebobehandlede pasientene. Ca. 14,1 % av pasientene avsluttet behandling med angiotensin II, mens i komparatorarmen avsluttet noen flere pasienter sin behandling (21,5 %) (5).

De hyppigst rapporterte bivirkningene i angiotensin II-gruppen var venøse og arterielle tromboemboliske hendelser og forbigående hypertensjon. Totalt 37 pasienter (23 %) fikk forbigående hypertensjon med startdosen av angiotensin II på 20 ng/kg/min, som raskt kan reduseres ved å titrere ned dosen. Tromboemboliske hendelser ble rapportert av 21 angiotensin II-behandelnde pasienter versus 8 pasienter i placebogruppen (12,9 % mot 5,1 %), og var dødsårsaken til to pasienter i angiotensin II-gruppen (1,2 % mot 0% i placebogruppen). Tilfeller relatert til venøs tromboembolisme (VTE) (henholdsvis 10 [6,1 %] vs. 0 [0 %]) var den største forskjellen mellom gruppene. Av disse var det 7 tilfeller relatert til dyp venetrombose (DVT). Videre opplevde flere pasienter i angiotensin II-gruppen perifer iskemi sammenlignet med placebogruppen (7 [4,3 %] vs. 4 [2,5 %]). Av disse ble 5 tilfeller (3,1 %) i angiotensin II-gruppen og 3 (1,9 %) tilfeller i placebogruppen vurdert som alvorlige, og førte til at en pasient i hver gruppe seponerte behandlingen.

Legemiddelverkets vurdering

Bivirkninger rapportert med angiotensin II i ATHOS-3 er generelt allerede beskrevet i litteraturen for andre former av angiotensin og vasopressorer (f.eks. iskemiske hendelser og takykardi) (5). Disse hendelsene kan håndteres ved å benytte den laveste effektive angiotensin II-dosen i kortest mulig tid. Tromboemboliske hendelser ble rapportert hos 13 % av pasientene (hovedsakelig DVT) i ATHOS-3 sammenlignet med 5 % på placebo. Disse hendelsene sees hyppigst hos immobiliserte pasienter ved intensivavdelingen (ICU), og kan forebygges ved bruk av egnet profylaktisk behandling (5). Det minnes på at angiotensin II er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig (30).

Legemiddelverket har konferert med medisinske fageksperter, som ut ifra tilgjengelig dokumentasjon i dag vurderer at angiotensin II har en akseptabel sikkerhetsprofil (økt thromboembolisme og perifer nedsatt sirkulasjon i ATHOS-3). Ifølge fagekspertene ser det ut som angiotensin II har mindre bivirkninger på hjertet sammenlignet med noradrenalin, som er standard førstelinje-vasopressor i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene supplerer med at ved en eventuell introduksjon av angiotensin II til

intensivavdelinger, kan reduserte doser av andre vasopressorer og dermed færre bivirkninger av disse, gjennom en mer multi-modal behandling være fordelaktig.

EMA har vurdert at angiotensin II gir en nytte som overstiger risikoen ved den relevante godkjente indikasjonen. Det er ikke oppdaget nye ukjente bivirkninger. ATHOS-3 rapporterte en høyere risiko for tromboemboliske hendelser med angiotensin II sammenlignet med andre vasopressorer. Legemiddelet er under særlig overvåkning og helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

4 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A. Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om.
- B. Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Giapreza, dersom innført til bruk i norsk klinisk praksis, vil være aktuell for pasienter som fortsatt er hypotensive etter to eller flere linjer med vasopressor-behandlinger. Giapreza vil komme som tilleggsbehandling til disse pasientene, som allerede får behandling med SoC. Legemiddelkostnad for SoC antas å være tilnærmet lik mellom armene, og er derfor ikke tatt hensyn til i budsjettberegningene.

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Giapreza er et legemiddel som vil benyttes i intensivavdelinger (ICU). De påløpende legemiddelkostnadene og kostnadene knyttet til sykehusinnleggelse i intensivavdelinger samlet sett, gjelder spesialisthelsetjenesten. Basert på data fra PAION, kan Giapreza redusere antall dager i ICU med ca. 1-2 dager (se kapittel 3.4.1). Selv om dette kan resultere i besparelser på ca. 20 000 NOK per pasient (som beregnet av PAION, men ikke validert av Legemiddelverket), er relevante studieresultater som dokumenterer dette svært usikre. Legemiddelverket velger derfor å ikke presentere budsjettkonsekvenser for andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten. Vi har videre heller ikke tatt med i budsjettberegninger eventuelle andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten. Disse antas å være av liten størrelse sammenlignet med spesialisthelsetjenestens totale budsjett.

4.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

PAION konfererte med en norsk klinisk ekspert som anslo at ca. 190 pasienter årlig kan være aktuelle kandidater for metoden, som beskrevet i kapittel 1.2.2. I budsjettberegninger har PAION videre antatt en markedsandel tilsvarende 10 % det første året som når 50 % i år 5. Dette betyr at 19 pasienter forventes å få behandling med Giapreza år 1 og maksimalt 95 pasienter år 5. Ved en negativ anbefaling, er det antatt en markedsandel på 0 %.

Basert på innspill fra den medisinske fageksperten, som Legemiddelverket konfererte med (se kapittel 1.2.2), vurderer Legemiddelverket at PAION har underestimert pasientpopulasjonen som vil motta behandling med Giapreza i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket velger å legge til grunn 1 250 refraktære pasienter med distributivt sjokk årlig, etter fagekspertenes pasientestimat. Den ene fageksperten spesifiserer at dersom alle gunstige effekter kan dokumenteres gjennom kommende studier sammen med økt overlevelse når man benytter angiotensin II og kan spare andre vasopressorer, så vil

anslaget på 1 000 – 1 500 pasienter være underestimert. Ved manglende harde data på overlevelse, skepsis i intensivmiljøet, usikkerhet omkring bivirkninger, høy pris, utfordringer med å identifisere de egnede pasientene (sjokk-subgruppene), så vil kanskje et anslag på noen få hundre pasienter per år i Norge være mer riktig, sier fageksperten. Eksperten antar til slutt at målgruppen vil være rimelig stabil med nåværende indikasjon. Den andre fageksperten som ble konsultert er enig i disse påstandene. I budsjettberegninger antar derfor Legemiddelverket at en økende andel pasienter vil motta behandling med Giapreza fram til år 5 (10 % år 1, økende til 100 % i år 5). Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Giapreza (angiotensin II) i tillegg til dagens standard redningsbehandling (SoC) i de første fem årene, presenteres i Tabell 11. Dette gjelder for situasjonen der Giapreza (angiotensin II) besluttes å tas i bruk.

Tabell 11. Antall pasienter per år som er forventet å bli behandlet med Giapreza + SoC (dagens standardstøttebehandling) over den neste femårsperioden – dersom Giapreza tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter aktuelle for behandling	1 250	1 250	1 250	1 250	1 250
Andel pasienter som er forventet å få behandling	10 %	25 %	50 %	75 %	100 %
Antall pasienter per år som er forventet å bli behandlet med Giapreza (angiotensin II) + SoC	125	313	625	938	1 250

Dersom legemidlet ikke blir tatt i bruk, vil alle aktuelle pasienter fortsette å behandles med SoC alene.

4.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Giapreza kommer i form av konsentrat til infusjonsvæske i pakninger av 10 hetteglass av 1 ml og en styrke på 2,5 mg/ml. Legemiddelprisen per pakning er 127 552,9 NOK. Prisen er hentet fra Legemiddelverkets nettsider og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) inkludert merverdiavgift (mva.).

For å beregne legemiddelkostnaden per pasient legges til grunn en gjennomsnittlig total dose per pasient på 4,05¹⁹ mg, lik den gjennomsnittlige totale dosen hos målpopulasjonen i studien. Dette er beregnet ut ifra en gjennomsnittlig dose på 53,96 µg/kg i ATHOS-3 og en antatt gjennomsnittlig vekt på 75 kg.

Legemiddelkostnad per pasient for Giapreza er dermed estimert til 25 511 NOK (maksimal AUP inkludert mva). Dette er uten diskontering og det er tatt høyde for svinn ved at åpne hetteglass ikke deles (i gjennomsnitt 2 hetteglass per pasient).

¹⁹ 3,81 mg i MITT-populasjonen (= 50 830 ng/kg x 75 kg)

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader for tilleggsbehandling med Giapreza. Det er ikke tatt med legemiddelkostnader knyttet til SoC, siden det antas at det ikke vil være noe endring fra dagens behandling.

4.3 Budsjettkonsekvenser - legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 12.

Tabell 12. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av Giapreza ved aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Giapreza (angiotensin II) - innført	3 188 823	7 972 056	15 944 113	23 916 169	31 888 225
Giapreza (angiotensin II) - ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	3 188 823	7 972 056	15 944 113	23 916 169	31 888 225

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Giapreza (angiotensin II) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 32 millioner NOK inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og er basert på flere antagelser.

Det bemerkes at pasientantallet som ligger til grunn for budsjettberegningene er svært usikkert (se også kapittel 1.2.2). Ifølge fageksperten konsultert, kan antall pasienter som vil behandles med Giapreza i klinisk praksis variere fra noen få hundre til flere enn 1 500 pasienter årlig. Budsjettberegningene er basert på et pasientestimat på ca. 1 250 pasienter, men med en antagelse om at kun 10 % av disse vil behandles med Giapreza det første året. Andelen forventes å øke etter hvert (100 % i år 5). Dette gitt av at nye data fra en pågående studie, som forventes innen slutten av juni 2024, bekrefter at Giapreza har god effekt på overlevelse (legemidlet har foreløpig betinget MT). Dersom antall pasienter aktuelle for behandling er underestimert, er budsjettvirkningene også underestimert. Et pasientgrunnlag på f.eks. mellom 1 500 – 2 000 pasienter, vil føre til budsjettvirkninger i år 5 på 38 - 51 millioner NOK (100 % markedsandel).

I norsk klinisk praksis er den reelle gjennomsnittlige totale dosen per pasient foreløpig ukjent. I budsjettberegninger legges til grunn de gjennomsnittlige doseringer av angiotensin II, som observert hos målpopulasjonen i ATHOS-3, det vil si hos pasienter som hadde mottatt mer enn to vasopressorer ved baseline. Pasientene i målpopulasjonen i studien fikk en høyere total dose i gjennomsnitt sammenlignet med mITT-populasjonen (50,83 µg/kg, tilsvarende 3,81 mg ved en antatt gjennomsnittlig vekt på 75 kg). Det bemerkes at gjennomsnittlig dose for både målpopulasjonen i studien og mITT-populasjonene vil innebære bruk av to hetteglass per pasient i gjennomsnitt, når man inkluderer svinn. Ifølge innspill fra medisinsk fagekspert, vil noen pasienter i klinisk praksis kunne få en lavere startdose enn startdosen i studien (se kapittel 3.2). Dersom pasientene i norsk klinisk praksis behandles med en lavere dose i

gjennomsnitt, vil dette føre til tilsvarende besparelser for legemiddelkostnader knyttet til Giapreza. Videre er det usikkert hva den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten vil være. Gjennomsnittlig tid på behandling i studien var 47 timer (\pm 27 timer), men noen få pasienter fikk behandling med Giapreza utover 48 timer. En lengre behandlingsvarighet i norsk klinisk praksis vil trolig gjelde noen få pasienter, og vil dermed føre til en liten økning av legemiddelkostnader for Giapreza. Økningen antas å være av liten betydning.

Til slutt kan Giapreza også føre til bruk av lavere doser av dagens vasopressorer og kortere opphold i intensivavdelinger. Dette er foreløpig ikke godt nok dokumentert i den kliniske studien, men dersom dette blir bekreftet av ny dokumentasjon, kan det bidra til å redusere spesialisthelsetjenestens totale budsjett.

5 Oppsummering og diskusjon

Sjokk er en livstruende tilstand som krever umiddelbart behandling. Tilstanden karakteriseres av utilstrekkelig blodsirkulasjon til å møte kroppens metabolske behov, og sees hyppigst i sykehus i forbindelse med skader, akutt hjertesykdom, lungeemboli, sepsis eller anafylaksi. Ved distributivt sjokk, ofte omtalt som sirkulasjonssjokk, får pasientene væskebehandling og vasopressorer, som regel noradrenalin i førstelinje og vasopressin-analoger i andrelinje. Opptil halvparten av pasientene forblir likevel hypotensive. For disse pasientene finnes det ikke flere behandlingsalternativer, utenom høyere doser av vasopressorer, som må veies opp mot mulige toksiske effekter i hvert enkelt tilfelle.

Angiotensin II fikk markedsføringstillatelse 23.08.2019 og har godkjent indikasjon til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer. Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering (effekt og kostnader) av angiotensin II, i henhold til bestilling [ID2019_004](#) fra Bestillerforum (sist oppdatert 03.05.2022) og godkjent preparatomtale.

Legemiddelverket har vurdert effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av angiotensin II ved behandling av refraktær hypotensjon hos aktuell pasientpopulasjon er dokumentert gjennom MT-utstedelsen. Studien som ligger til grunn for MT-søknaden er ATHOS-3, som også danner dokumentasjonsgrunlaget for denne metodevurderingen. ATHOS-3 er en internasjonal, multisenter, randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet fase III-studie.

Studien bekrefter at angiotensin II øker blodtrykket hos pasienter med hypotensjon på grunn av distributivt sjokk (i all hovedsak på grunn av septisk sjokk) som forblir hypotensive til tross for væskebehandling og behandling med katekolaminer, med eller uten andre vasopressorer. Studien tyder på at overlevelse kan være forbedret i angiotensin II-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen og angiotensin II ser ut til å ha en vasopressorparende effekt. Studien var imidlertid ikke designet for å vise forskjeller mellom behandlingsarmene for disse endepunktene, og det kan dermed ikke trekkes robuste konklusjoner. Det ble ikke observert signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene på tid pasientene ble i intensivavdelinger, på sykehus eller på ventilator.

Bivirkninger rapportert med angiotensin II i ATHOS-3 er generelt allerede beskrevet i litteraturen. Det er høyere risiko for tromboemboliske hendelser med angiotensin II sammenlignet med andre vasopressorer. Legemiddelet er under særlig overvåkning og helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Ifølge innspill fra medisinske fagekspert, ser det ut som at angiotensin II kan ha mindre bivirkninger på hjertet sammenlignet med noradrenalin som er standard førstelinje vasopressor i norsk klinisk praksis. Reduserte doser av andre vasopressorer gjennom en mer multi-modal behandling kan også regnes som fordelaktig, siden det kan unngås høye doser av enkeltmedikamenter og deres bieffekter.

EMA har vurdert at angiotensin II gir en nytte som overstiger risikoen ved den relevante godkjente indikasjonen. Angiotensin II fikk MT under forutsetningen at PAION gjennomfører og sender inn effektresultater fra en ytterligere klinisk studie med minst 400 deltakere (minst 50 % av disse fra Europa) ved utgangen av andre kvartal i 2024.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å vurdere effekt og sikkerhet av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført kvantitative beregninger av alvorlighetsgrad. Sjokk, inkludert refraktært distributivt sjokk, er en livstruende tilstand med en sykehusdødelighet på over 40 %. Dødeligheten er høyere hos pasienter behandlet med høye vasopressor-doser.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger

Legemiddelkostnad per pasient for angiotensin II er estimert til om lag 25 500 NOK (maksimal AUP inkludert mva). Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med angiotensin II vil ha en årlig budsjettkonsekvens for legemiddelbudsjettet på ca. 32 millioner NOK (maksimal AUP, inkludert mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og er basert på flere antagelser, nærmere beskrevet i kapittel 4.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet

Foreløpig effektdokumentasjon for angiotensin II baseres på resultater for et surrogatendepunkt (endring i middelarteretrykk (MAP)). Overlevelse og tid i intensivavdeling, på sykehus og på ventilator, anses som mer klinisk relevante utfallsmål. Legemiddelverket har vært i kontakt med medisinske fageksperter, som peker på manglende data på harde utfallsmål som overlevelse, usikkerhet omkring bivirkninger og følgelig skepsis i intensivmiljøet som kan påvirke bruk av angiotensin II i klinisk praksis. Angiotensin II har fått MT under forutsetningen om at ytterligere data fra en ny studie vil leveres i løpet av 2024. Disse dataene sikter mot å bekrefte eventuelle fordeler ved behandling med angiotensin II og samtidig ytterligere øke kunnskapen om sikkerhetsprofilen.

Pasientgrunnlaget er svært usikkert, og ifølge fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert, kan antall pasienter som vil behandles med angiotensin II i klinisk praksis variere fra noen få hundre til flere enn 1 500 pasienter årlig. Dersom legemiddelet blir tilgjengelig til bruk i intensivavdelinger i dag, forventes at noen få hundre pasienter vil tilbys behandling med angiotensin II. Dette kan endre seg når nye data om effekt og sikkerhet for angiotensin II hos aktuell pasientpopulasjon publiseres. Dersom pasientgrunnlaget er underestimert, vil det bety at budsjettkonsekvensen også er underestimert. Samtidig kan det ikke utelukkes at angiotensin II kan føre til bruk av lavere doser av dagens vasopressorer og kortere opphold i intensivavdelinger. Dette er foreløpig ikke godt nok dokumentert i den kliniske studien, men dersom dette bekreftes av ny dokumentasjon, kan det påvirke spesialisthelsetjenestens totale budsjett, i favør av angiotensin II.

Statens legemiddelverk, 20-03-2023

Anette Grøvan
Fung. enhetsleder

Angeliki Louiza Politi
saksutreder

Referanser

1. Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL). Sjokk [sist revidert 02.03.2022] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/akutt-og-mottaksmedisin/tilstander-og-sykdommer/hjertekar/sjokk#diagnosen>].
2. Norsk Helseinformatikk (NHI). Metabolsk acidose [sist revidert 11.11.2022] [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/hormoner-og-naring/diverse/metabolsk-acidose/>].
3. Norsk Legemiddelhandbok. T23.4.1.2 Septisk sjokk (og andre distributive sjokk) [publisert 20.02.2017] [Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T23.4.1.2/Septisk_sjokk_\(og_andre_distributive_sjokk\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T23.4.1.2/Septisk_sjokk_(og_andre_distributive_sjokk))].
4. Norsk Helseinformatikk (NHI). Sjokk [sist revidert 03.03.2022] [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/kirurgi/komplikasjoner/sjokk/>].
5. Det Europiske Legemiddelbyrået (EMA). Giapreza - EPAR [publisert 10.10.2019] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/giapreza-epar-public-assessment-report_en.pdf].
6. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The nomenclature, definition and distinction of types of shock. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018;115(45):757.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
8. Norsk Legemiddelhandbok. T1.10 Sepsis [sist oppdatert 25.09.2017] [Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/T1.10/Sepsis>].
9. Skrede S, Flaatten HK. Nye internasjonale sepsisdefinisjoner vil påvirke hverdagen vår. Hentet fra <https://indremedisineren>. 2016(2016/08).
10. Norsk Elektronisk Legehåndbok (NEL). Sepsis [sist revidert 16.08.2021] [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/infeksjoner/tilstander-og-sykdommer/bakteriesykdommer/sepsis#diagnosen>].
11. Markwart R, Saito H, Harder T, Tomczyk S, Cassini A, Fleischmann-Struzek C, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1536-51.
12. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Critical Care Medicine*. 2021;49(11):e1063-e143.
13. Kaspersen ER, Ræder J, Dahl V. Retningslinjer for behandling av sepsis. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2018.
14. Helsedirektoratet. Septisk sjokk [nettdokument] [sist faglig oppdatert 16. august 2022; lest 27.10.2022] [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/sepsis/septisk-sjokk>].
15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
16. Det Europiske Legemiddelbyrået (EMA). Empressin - Preparatomtale [utstedt 04.11.2020] [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/16-11346.pdf].

17. Sacha GL, Lam SW, Duggal A, Torbic H, Bass SN, Welch SC, et al. Predictors of response to fixed-dose vasopressin in adult patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):35.
18. Dünser MW, Meier J. Vasopressor hormones in shock-noradrenaline, vasopressin or angiotensin II: which one will make the race? *J Thorac Dis*. 2017;9(7):1843-7.
19. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(9):797-808.
20. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006-2011). *BMC Infect Dis*. 2014;14:3863.
21. Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Schwarzkopf D, Cohen J, Hartog CS, Pletz M, 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):1826-35.
22. Knoop ST, Skrede S, Langeland N, Flaatten HK. Epidemiology and impact on all-cause mortality of sepsis in Norwegian hospitals: A national retrospective study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187990.
23. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care*. 2004;8(4):R180-4.
24. Bassi E, Park M, Azevedo LC. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:654708.
25. Jentzer JC, Vallabhajosyula S, Khanna AK, Chawla LS, Busse LW, Kashani KB. Management of refractory vasodilatory shock. *Chest*. 2018;154(2):416-26.
26. Strandberg G, Walther S, Agvald Öhman C, Lipcsey M. Mortality after Severe Sepsis and Septic Shock in Swedish Intensive Care Units 2008-2016-A nationwide observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020;64(7):967-75.
27. Oldner A, Rossi P, Karason S, Aneman A. A practice survey on vasopressor and inotropic drug therapy in Scandinavian intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(6):693-701.
28. Norsk Legemiddelhåndbok. T8.9 Sjokk (sirkulatorisk kollaps) [publisert 24.06.2016] [Available from: [https://www.legemiddelhandboka.no/T8.9/Sjokk_\(sirkulatorisk_kollaps\)](https://www.legemiddelhandboka.no/T8.9/Sjokk_(sirkulatorisk_kollaps))].
29. Nygård ST, Langeland N, Flaatten HK, Fanebust R, Haugen O, Skrede S. Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. *BMC Infect Dis*. 2014;14:121.
30. Det Europiske Legemiddelbyrået (EMA). Giapreza - Preparatomtale [sist oppdatert 23.06.2021] [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giapreza-epar-product-information_no.pdf].
31. Nye Metoder. Innkalling til møte i Bestillerforum RHF - Sakspapirer [28.01.2019] [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Bestillerforum%20RHF%20-%20%28%20innkallinger%20og%20referater%29/Bestillerforum%20RHF%2028012019.%20Offentlige%20sakspapirer.pdf>].
32. Det Europiske Legemiddelbyrået (EMA). Noradrenalin Abcur - Preparatomtale [26.09.2019] [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatotaler/Spc/12-8866.pdf].

33. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):419-30.
34. Bellomo R, Forni LG, Busse LW, McCurdy MT, Ham KR, Boldt DW, et al. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(9):1253-61.
35. Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR, et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit Care Med*. 2018;46(6):949-57.
36. Szerlip H, Bihorac A, Chang S, Chung K, Hästbacka J, Murugan R, et al. 6: EFFECT OF DISEASE SEVERITY ON SURVIVAL IN PATIENTS RECEIVING ANGIOTENSIN II FOR VASODILATORY SHOCK. *Critical Care Medicine*. 2018;46(1):3.
37. Klijian A, Khanna AK, Reddy VS, Friedman B, Ortoleva J, Evans AS, et al. Treatment With Angiotensin II Is Associated With Rapid Blood Pressure Response and Vasopressor Sparing in Patients With Vasoplegia After Cardiac Surgery: A Post-Hoc Analysis of Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock (ATHOS-3) Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(1):51-8.
38. Bellomo R, Wunderink RG, Szerlip H, English SW, Busse LW, Deane AM, et al. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Crit Care*. 2020;24(1):43.
39. Det Europæiske Legemiddelbyrået (EMA). Clinical investigation of medicinal products for the treatment of sepsis - Scientific guideline [sist oppdatert 01.06.2006] [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-sepsis-scientific-guideline>].

Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent

Comments to Draft of

«Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten»

Reference number 37 (Klijian A, J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021;35(1):51-8) is not mentioned in the text. Given the highly significant treatment response in the Angiotensin II group, we believe it is relevant to mention this post hoc analysis explicitly as an area for further investigation.

It is a post hoc analysis on 16 (5.0%) patients with Vasoplegia after cardiac surgery with CPB (Cardio Pulmonary Bypass). 9 patients in the angiotensin II (plus standard-of-care vasopressor) group and 7 patients in the placebo) plus standard-of-care vasopressor) group were enrolled in the present study. Patient baseline characteristics were well-balanced between treatment groups.

Mean arterial pressure response was achieved in 8 (88.9%) patients in the angiotensin II group compared with 0 (0%) patients in the placebo group ($p = 0.0021$).

At hour 12, the median standard-of-care vasopressor dose had decreased from baseline by 76.5% in the angiotensin II group compared with an increase of 7.8% in the placebo group ($p = 0.0013$).

No venous or arterial thrombotic events were reported.