

**Bilag II**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Nye sikkerhedsdata fra CONFIRM-forsøget (Wong et al, 2021) blev identificeret i den seneste enkeltstående procedure for vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUSA-procedure) (PSUSA/00002905/202104) for lægemidler indeholdende terlipressin, der blev afsluttet i december 2021 af PRAC. Trods en signifikant øget virkning på reverseringen af HRS type 1 i terlipressin-gruppen (det primære effektparameter) sås der i dette forsøg ingen overlevelsesmæssig fordel på dag 90 sammenlignet med placebogruppen. På dag 90 sås dødsfald hos 101 patienter (51 %) i terlipressin-gruppen og hos 45 patienter (45 %) i placebogruppen. Af de dødsfald, der blev indberettet inden for 90 dage, døde 11 % af patienterne i terlipressin-gruppen på grund af luftvejssygdomme sammenlignet med 2 % af patienterne i placebogruppen. Desuden var forekomsten af respirationsinsufficiens og akut respirationsinsufficiens højere i terlipressin-gruppen end i placebogruppen (10 % mod 3 % for respirationsinsufficiens og 4 % mod 2 % for akut respirationsinsufficiens). Der blev også observeret en ubalance i sepsis/septisk chok som alvorlige bivirkninger (7 % vs. 0 %).

En post hoc-analyse af CONFIRM-forsøget viste et dårligere resultat i terlipressin-gruppen end i placebogruppen i undergruppen af patienter med et serumkreatininniveau ved baseline på over 5 mg/dl. En yderligere efterforskning af patientgrupper og risikofaktorer forbundet med en øget risiko for respirationsinsufficiens og død var derfor berettiget.

Der anbefales administration af albumin for at inducere og vedligeholde normovolæmi samtidig med terlipressin til cirrotiske patienter med begyndende akut nyreskade (AKI) stadium >1a, i henhold til retningslinjerne fra European Association for the Study of the Liver (EASL) vedrørende behandling af patienter med dekompenseret cirrose (EASL, 2018). Albumin blev derfor anvendt som standardbehandling i CONFIRM-studiet i begge studiegrupper. Ud fra resultaterne af CONFIRM-forsøget er der rejst en hypotese om, at den observerede høje forekomst af respiratorisk dysfunktion kan skyldes en potentiel farmakodynamisk interaktion mellem albumin og terlipressin. Benefit/risk-forholdet for den kombinerede anvendelse af albumin og terlipressin krævede derfor yderligere efterforskning.

EU-produktinformationer anbefaler bolusadministration af terlipressin, og bolusadministration blev også anvendt i CONFIRM-forsøget. Et studie udført af Cavallin et al. (2016) antydede, at kontinuerlig infusion af terlipressin er forbundet med en bedre sikkerhedsprofil end bolusadministration, hvorved man undgår høje maksimale plasmakoncentrationer af terlipressin og dermed en mulig reduktion af alvorlige bivirkninger, herunder volumenoverbelastning og respirationsinsufficiens. Yderligere efterforskning af evidensen var nødvendig for at klarlægge, om benefit/risk-forholdet for terlipressin i HRS-indikationen kunne forbedres gennem en opdatering af den anbefalede dosering.

I forbindelse med ovennævnte PSUSA fandt PRAC, at der er behov for en grundig gennemgang i den relevante procedure for at vurdere benefit/risk-forholdet for terlipressin ved HRS.

På baggrund af ovenstående betænkeligheder indledte Lægemiddelstyrelsen derfor den 22. december 2021 en indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på baggrund af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende terlipressin og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes. Denne procedure var begrænset til indikationen HRS type 1.

PRAC vedtog 29. september 2022 en anbefaling, der efterfølgende blev vurderet af CMDh i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

## Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Fordelen ved terlipressin til behandling af HRS type 1 anses for at være fastslået på grundlag af evidens fra kliniske forsøg og en metaanalyse, der viser en konsistent effekt af terlipressin på reverseringen af HRS type 1 sammenlignet med placebo og midodrin/octreotid. De nye data fra CONFIRM-forsøget understøttede den påviste virkningsgrad af terlipressin til behandling af HRS type 1 på resultatet af reversering af HRS type 1. Derudover blev der identificeret andre metaanalyser med indberettede tilsvarende effektresultater til fordel for terlipressin. Puljede data fra Mallinckrodt-studierne (OT-0401, REVERSE og CONFIRM) viste imidlertid ingen statistiske forskelle i overlevelse mellem terlipressin og placebo på noget tidspunkt indtil 90 dage. Den enkelte metaanalyse, hvori CONFIRM indgår, viste således ingen forskel i overlevelse mellem terlipressin og placebo. PRAC fandt, at dette resultat giver anledning til betænkeligheder, da det mest relevante resultat for patienter med HRS type 1 er at forlænge muligheden for en levertransplantation gennem øget overlevelse. Der er dog en vis usikkerhed med hensyn til overlevelsesresultatet, da resultaterne er forskellige i den gennemgåede evidens (forsøg og metaanalyse) på grund af studiernes heterogenitet og afhængigt af de specifikke udvælgelseskriterier, der er anvendt i metaanalyserne. Nogle få af de mindste, randomiserede, kontrollerede forsøg, der er udført, viser en ikke-signifikant overlevelsesmæssig fordel i terlipressins favør, mens de største randomiserede, kontrollerede forsøg ikke gør. Når den overlevelsesmæssige fordel kombineres og vægtes i henhold til studierne størrelse, synes den derfor at forsvinde.

Ved vurderingen af risikofaktorerne for nedsat eller manglende respons på behandling med terlipressin blev det observeret, at den proportionale virkning af terlipressin på reversering af HRS forekom reduceret, når det blev anvendt til behandling af patienter med baseline-sCr over 5 mg/dl. I de puljede data fra studierne OT-0401, REVERSE, CONFIRM oplevede patienter med baseline-sCr over 5 mg/dl desuden en 2 gange højere risiko for død end patienter, der fik placebo, efter 14 dage. I absolutte tal er det en forskel i dødelighed på 27,2 % i placebobehandlingens favør, hvorfor patienter med nedsat nyrefunktion i fremskreden grad med kreatininniveauer over 5 mg/dl ikke havde fordel af behandlingen med terlipressin i studiet. PRAC drøftede tærskelværdiens prognostiske evne (sCr over 5 mg/dl) til at forudsige et ugunstigt resultat for den enkelte patient og fandt, at patienter med HRS type 1, der blev behandlet med terlipressin, er komplekse, og at deres prognose højst sandsynligt også vil afhænge af mange andre vigtige prognostiske faktorer, herunder f.eks. alder, årsag til cirrose (f.eks. alkoholisk eller ikke-alkoholisk) og komorbiditeter. Ligeledes blev der på grundlag af post hoc-analysen af CONFIRM-forsøget udført af Wong et al. (2022) observeret reduceret virkningsgrad og øget dødelighed hos patienter med meget fremskreden leversygdom defineret som ACLF grad 3. PRAC bemærkede, at der er tale om post hoc-analyser, som skal fortolkes med forsigtighed. Det blev desuden bemærket, at behandlingsbeslutninger for individuelle tilfælde af HRS type 1 bør overlades til klinikerens skøn, da disse patienter behandles i henhold til deres individuelle forhold på et avanceret ekspertgrundlag. Dette blev understøttet af de eksperter, som PRAC rådførte sig med under proceduren. I overensstemmelse med bemærkningerne og drøftelsen var PRAC af den opfattelse, at de gennemgåede data giver anledning til betænkeligheder med hensyn til benefit/risk-forholdet ved behandling med terlipressin hos specifikke patientgrupper, og PRAC fandt derfor, at der bør indføres en advarsel i produktinformationen om at undgå behandling med terlipressin hos patienter med baseline-sCr over 5 mg/dl og/eller ACLF grad 3 (pkt. 4.2 og 4.4 i produktresuméet og de pågældende punkter i indlægssedlen).

De vurderede sikkerhedsdata viste, at dødeligheden frem til dag 90 var større i terlipressin- end i placebogruppen i CONFIRM-forsøget. Der blev rapporteret om fatale bivirkninger forbundet med respirationsinsufficiens, sepsis og septisk chok hos en højere procentdel af forsøgsdeltageren i terlipressingruppen i CONFIRM-studiet. Analyser af de puljede studiedata gav lignende resultater. De mest almindeligt rapporterede respiratoriske bivirkninger i terlipressingruppen var

respirationsinsufficiens, dyspnø, lungeødem og pleuraekssudat, og disse hændelser blev rapporteret med en højere forekomst i terlipressin- end i placebogruppen. På grundlag af de samlede data fra de tre gennemgåede forsøg bemærkede PRAC, at forekomsten af respirationsinsufficiens og relaterede bivirkninger i terlipressingruppen var markant højere end den anslåede incidens i henhold til pkt. 4.8 i det nuværende produktresumé, hvor f.eks. respirationsinsufficiens i øjeblikket er opført med hyppigheden ikke almindelig. PRAC fandt derfor, at hyppigheden af bivirkningerne "respirationsinsufficiens", "lungeødem", "lungesvigt" og "dyspnø" bør opdateres i produktinformationen. Overvågningen af forekomsten af disse bivirkninger blev drøftet. Ekspertene var enige om, at det er nødvendigt med en advarsel om overvågning af væskeretention i overensstemmelse med behandlingsstedernes protokoller om tilsvarende tilpasning af behandling med albumin og diuretika, mens der ikke kunne identificeres nogen klart defineret protokol eller værktøj. Produktinformationen bør indeholde en ordlyd med anvisning til ordinerende læger og patienter om kravet om regelmæssig overvågning under behandlingen (blodtryk, hjertefrekvens, iltmætning, serumniveauer af natrium og kalium samt væskebalance) og den særlige forsigtighed, der kræves ved behandling af patienter med hjerte-kar- eller lungesygdom. Derudover bør der tilføjes instruktioner om ikke at påbegynde behandling med terlipressin hos patienter med nyopstået åndedrætsbesvær eller forværring af luftvejssygdom og om at afbryde behandlingen, hvis symptomerne på respirationsinsufficiens er alvorlige eller ikke forsvinder (pkt. 4.4 i produktresuméet og de(t) pågældende punkt(er) i indlægssedlen).

Risikofaktorerne for udvikling af respiratoriske hændelser blev også vurderet. I henhold til en post hoc-undergruppeanalyse af CONFIRM-forsøget havde gruppen af patienter med svært nedsat leverfunktion, navnlig patienter med ACLF grad 3 og MELD-score  $\geq 39$ , den højeste risiko for at udvikle respirationsinsufficiens og alvorlige bivirkninger relateret til væskeretention ved behandling med terlipressin sammenlignet med placebo. Mekanismen mellem svært nedsat leverfunktion og øget følsomhed over for terlipressininducerede luftvejssygdomme er på nuværende tidspunkt ikke klar, og sammenhængen kan blive konfunderet af andre faktorer. PRAC bemærkede, at disse er post hoc-analyser, som skal fortolkes med forsigtighed. I lighed med konklusionerne vedrørende den reducerede fordel hos disse patientundergrupper blev det desuden bemærket, at behandlingsbeslutninger for individuelle tilfælde af HRS type 1 bør træffes af klinikerne, da disse patienter behandles i henhold til deres individuelle forhold på et avanceret ekspertgrundlag. Dette blev understøttet af de eksperter, som PRAC rådførte sig med under proceduren. I overensstemmelse med bemærkningerne og drøftelsen var PRAC af den opfattelse, at de gennemgåede data giver anledning til betænkeligheder med hensyn til den risiko, der er forbundet med behandling med terlipressin hos specifikke grupper af patienter med HRS type 1, og konkluderede derfor, at det vil være nyttigt at indsætte en advarsel i produktinformationen om sammenhængen mellem ACLF grad 3 og/eller MELD-score  $\geq 39$  og udviklingen af respirationsinsufficiens og dermed øget dødelighed (pkt. 4.4 i produktresuméet og de(t) pågældende punkt(er) i indlægssedlen).

Den modificerende rolle af albumin i terlipressin-respirationsinsufficiens-konteksten blev ligeledes drøftet. Ved behandling med terlipressin formodes patienter med højt serumalbumin at have større risiko for respirationsinsufficiens. I CONFIRM-forsøget blev tidligere albumin anvendt i større doser end den, der er anbefalet i EASL-retningslinjerne og som indberettet af de eksperter, der er blevet hørt i forbindelse med gennemgangen, hvilket kan have bidraget til ovennævnte sikkerhedsresultater. På baggrund af forskellene i den indberettede praksis mellem USA og EU og eftersom albumin er en del af standardbehandlingen, og virkningen af terlipressin afhænger af albumininfusion, fandt PRAC, at der ikke er behov for nogen foranstaltning vedrørende samtidig brug af albumin. Det er imidlertid relevant at styrke produktinformationen for terlipressinholdige lægemidler med hensyn til at anbefale forsigtighed ved administration af terlipressin sammen med humant albumin, og overveje dosisreduktion af humant albumin i tilfælde af tegn eller symptomer på respirationsinsufficiens eller væskeretention (pkt. 4.4 i produktresuméet og de(t) pågældende punkt(er) i indlægssedlen).

På grundlag af ubalancen i tilfælde af sepsis/septisk chok mellem terlipressingruppen og placebogruppen i alle 3 forsøg, det faktum, at risikoforskellen på 7 % (95 % CI = 3,5, 10,5) i CONFIRM-forsøget er statistisk signifikant, og at sepsis/septisk chok er en alvorlig hændelse og en potentiel dødelig komplikation for disse patienter (60 % af patienterne med sepsis/septisk chok døde af hændelsen), fandt PRAC, at sepsis/septisk chok er en vigtig identificeret risiko for terlipressin, som bør tilføjes produktinformationen som en anført bivirkning sammen med en advarsel til ordinerende læger og patienter om disse hændelser. Produktinformationen bør desuden indeholde anvisninger om daglig overvågning af ethvert symptom, der tyder på infektion (pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet og de pågældende punkter i indlægssedlen).

Dokumentationen for den alternative administrationsmetode ved kontinuerlig intravenøs infusion blev overvejet. Indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde information fra flere studier<sup>1</sup> offentliggjort i faglitteraturen, som undersøgte virkningen af kontinuerlig intravenøs infusion af terlipressin ved HRS type 1 i forskellige sammenhænge. PRAC bemærkede, at dataene om sikkerhed og virkningsgrad ved kontinuerlig infusion er begrænsede, navnlig i studier, hvor kontinuerlig infusion sammenlignes med bolusinjektion. På grundlag af de gennemgåede studier fra faglitteraturen og specifikt i det største identificerede studie (Cavallin, 2016) viser kontinuerlig intravenøs infusion af terlipressin dog respons på behandling, der er sammenlignelig med den intravenøse bolus af terlipressin, og lavere forekomst af bivirkninger. I de kliniske studier var startdosis 2 mg dagligt. Hvis behandlingen ikke virkede, kunne dosis øges til maksimalt 12 mg dagligt. Med disse doser var hyppigheden af behandlingsrelaterede bivirkninger stadig lav. Desuden var den samlede koncentration af terlipressin i blodet lavere efter intravenøs infusion sammenlignet med bolus. PRAC bemærkede, at de positive resultater af studierne har ført til, at kontinuerlig infusion er medtaget i retningslinjerne for klinisk behandling (EASL, 2018) og klinisk praksis. Det skal bemærkes, at disse resultater også understøttes af den kliniske erfaring, der er rapporteret af ad hoc-ekspertgruppen. Medlemmerne af ad hoc-ekspertgruppen beskrev, at deres kliniske erfaring understøtter de nuværende doseringsanbefalinger for kontinuerlig intravenøs infusion i retningslinjer for klinisk behandling (EASL 2018) samt de to opdateringer af nationale produktresuméer vedrørende kontinuerlig infusion som alternativ til bolusinfusion, der allerede er foretaget i Italien og Østrig.

Trods begrænsningerne i den beskrevne evidens fandt PRAC overordnet, at kontinuerlig intravenøs infusion af terlipressin forbedrer den overordnede sikkerhedsprofil i et omfang, der er klinisk signifikant, mens virkningsgraden ikke anses for at være påvirket. Den lavere daglige dosis terlipressin kombineret med mere stabile plasmakoncentrationer ved kontinuerlig infusion kan forbedre sikkerhedsprofilen, samtidig med at der opnås tilsvarende responsrater. PRAC fandt, at den observerede reduktion af de samlede behandlingsrelaterede svære bivirkninger (som fastlagt af Cavallin, 2016) ved kontinuerlig infusion kunne ekstrapoleres specifikt til de alvorlige bivirkninger af luftvejssygdomme og sepsis. jf. sikkerhedsgennemgangen. Det er dog stadig usikkert, om denne administrationsform kan mindske risikoen for respirationsinsufficiens og sepsis sammenlignet med bolusinjektion. På baggrund af de vurderede data er PRAC af den opfattelse, at produktinformationen bør opdateres med en anbefaling om kontinuerlig infusion som alternativ til bolusadministration. Desuden anbefales der klare dosis-anbefalinger i pkt. 4.2 i produktresuméet for at undgå medicineringsfejl.

Der blev desuden vedtaget en plan for direkte kommunikation med relevante sundhedspersoner for at informere disse om de nye anbefalinger og de vedtagne risikominimeringsforanstaltninger som beskrevet ovenfor.

---

<sup>1</sup> Halimi, 2002; Angeli, 2006; Angeli, 2008; Gerbes, 2009; Cavallin, 2015; Cavallin, 2016; Arora, 2020; Kulkarni, 2022.

I lyset af ovenstående finder udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende terlipressin til behandling af HRS type 1 fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.

### **Begrundelser for PRAC's anbefaling**

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddellovervågning (PRAC) behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, der var foranlediget af vurderingen af lægemiddellovervågningsdata for lægemidler indeholdende terlipressin indiceret til behandling af HRS type 1.
- PRAC gennemgik samtlige data, herunder de kliniske data fra CONFIRM-studiet, de puljede data for tre forsøg (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) og de skriftlige data fra indehaverne af markedsføringstilladelse. PRAC overvejede også resultatet af høringen af en ad hoc-ekspertgruppe.
- PRAC konkluderede på grundlag af de foreliggende data om virkningsgrad (herunder data, der er blevet tilgængelige siden den oprindelige markedsføringstilladelse), at evidensen ikke giver anledning til alvorlig tvivl om den påviste virkningsgrad af resultatet af reverseringen af HRS type 1, mens den overlevelsesmæssige fordel fortsat er usikker.
- PRAC konkluderede også, at anvendelse af lægemidler indeholdende terlipressin til behandling af HRS type 1 er forbundet med en øget risiko for respirationsinsufficiens og en risiko for sepsis/septisk chok. PRAC bemærkede den potentielle additive effekt af samtidig brug af albumin og terlipressin, da albumin i sig selv er forbundet med en risiko for volumenoverbelastning og respirationsinsufficiens, og der blev anvendt generelt højere albumindoser i CONFIRM end i EU's kliniske retningslinjer.
- PRAC anbefalede, at produktinformationen opdateres med den aktuelle kliniske viden om sikkerheden af terlipressin, når det anvendes til behandling af HRS type 1, herunder med advarsler og forsigtighedsregler vedrørende respirationsinsufficiens og sepsis/septisk chok. PRAC anbefalede desuden, at der i produktinformationen indsættes en advarsel om at anvende albumin ved administration sammen med terlipressin med forsigtighed.
- PRAC var af den opfattelse, at de gennemgåede data giver anledning til betænkelighed ved fordele og risici ved behandling med terlipressin hos specifikke patientgrupper, dvs. patienter med nedsat nyrefunktion i fremskreden grad (defineret ved baseline-sCR over 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl)) og alvorlig leversygdom (defineret som ACLF grad 3 og/eller MELD-score  $\geq 39$ ), da brugen af terlipressin hos disse patientgrupper er forbundet med øget risiko for dødelighed, reduceret virkningsgrad og øget risiko for bivirkninger, herunder respirationsinsufficiens (specifikt for patienter med ACLF grad 3 og/eller MELD-score  $\geq 39$ ). PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen bør opdateres med oplysninger om, at anvendelse af terlipressin til behandling af HRS type 1 hos patienter med baseline-sCR over 442  $\mu\text{mol/l}$  (5,0 mg/dl) eller ACLF grad 3 og/eller MELD-score  $\geq 39$  bør undgås, medmindre sundhedspersoner vurderer, at fordelene ved behandling med terlipressin opvejer risiciene hos den enkelte patient.
- PRAC overvejede yderligere dokumentation for administration af terlipressin ved kontinuerlig intravenøs infusion som alternativ til den godkendte administrationsform (bolusinjektion). PRAC bemærkede, at den foreliggende evidens er begrænset, men at kontinuerlig infusion overordnet set forbedrer sikkerhedsprofilen for terlipressin i et omfang, der er klinisk signifikant, mens virkningsgraden opretholdes. Som risikominimeringsforanstaltning

anbefalede PRAC derfor tilføjelse af kontinuerlig intravenøs infusion i produktinformationen som en alternativ administrationsmåde.

- PRAC vedtog også at udsende en direkte meddelelse til sundhedspersoner samt at udarbejde en kommunikationsplan for at fremhæve de nye oplysninger og advarslerne vedrørende de identificerede risici, der er tilføjet i produktinformationen.

I lyset af ovenstående finder udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende terlipressin til behandling af HRS type 1 fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.

Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse ændres for lægemidler indeholdende terlipressin indiceret til behandling af HRS type 1.

### **CMDh's indstilling**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

### ***Samlet konklusion***

CMDh finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende terlipressin til behandling af HRS type 1 fortsat er positivt under forudsætning af, at ovennævnte ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende terlipressin indiceret til behandling af HRS type 1.