

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Se identificaron nuevos datos de seguridad procedentes del ensayo CONFIRM (Wong et al, 2021) en el último procedimiento de evaluación única del informe periódico de seguridad (PSUSA/00002905/202104) de los medicamentos que contienen terlipresina, concluido en diciembre de 2021 por el PRAC. En este ensayo, a pesar de observarse un efecto significativamente mayor sobre la reversión del SHR de tipo 1 en el grupo de terlipresina (el criterio principal de valoración de la eficacia), no se observó ningún beneficio para la supervivencia en el día 90 en comparación con el grupo de placebo. A los 90 días habían fallecido 101 pacientes (51 %) en el grupo de terlipresina y 45 pacientes (45 %) en el grupo de placebo. De las muertes notificadas en el plazo de 90 días, el 11 % de los pacientes del grupo de terlipresina murieron por trastornos respiratorios, en comparación con el 2 % de los pacientes del grupo de placebo. Además, las incidencias de insuficiencia respiratoria e insuficiencia respiratoria aguda fueron mayores en el grupo de terlipresina que en el grupo de placebo (10 % frente al 3 % para la insuficiencia respiratoria y 4 % frente al 2 % para la insuficiencia respiratoria aguda). También se observó un desequilibrio en los acontecimientos adversos graves (AAG) de sepsis/choque séptico (7 % frente a 0 %).

El análisis *a posteriori* del ensayo CONFIRM indicó unos peores resultados en el grupo de terlipresina en comparación con el grupo de placebo en el subgrupo de pacientes con un nivel inicial de creatinina sérica superior a 5 mg/dl. Por tanto, estaba justificada una investigación adicional de los grupos de pacientes y de los factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria y muerte.

Se recomienda la administración de albúmina para inducir y mantener la normovolemia de forma concomitante con la administración de terlipresina en pacientes con cirrosis y lesión renal aguda (LRA) inicial en estadio >1a, según las directrices de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) para el tratamiento de pacientes con cirrosis descompensada (EASL, 2018). Por consiguiente, la albúmina se utilizó como tratamiento de referencia en el ensayo CONFIRM en ambos grupos del estudio. A partir de los resultados del ensayo CONFIRM, se ha planteado la hipótesis de que la elevada incidencia de disfunción respiratoria observada podría deberse a una posible interacción farmacodinámica entre la albúmina y la terlipresina. Por tanto, la relación beneficio-riesgo del uso combinado de albúmina y terlipresina exigió una investigación más a fondo.

La información sobre el producto en la UE recomienda la administración en embolada de terlipresina, y la administración en embolada también se utilizó en el ensayo CONFIRM. Un estudio de Cavallin et al. (2016) indicó que la infusión continua de terlipresina se asocia a un perfil de seguridad más favorable que la administración en embolada, ya que se evitan unas concentraciones plasmáticas máximas elevadas de terlipresina y, por tanto, podrían reducirse los acontecimientos adversos graves, incluida la hipervolemia y la insuficiencia respiratoria. Fue precisa una evaluación adicional de los datos para aclarar si la relación beneficio-riesgo de la terlipresina en la indicación del SHR podría mejorarse mediante una actualización de la posología recomendada.

En el contexto del PSUSA mencionado, el PRAC consideró que era necesaria una revisión exhaustiva a través del procedimiento adecuado para evaluar la relación beneficio-riesgo de la terlipresina en el SHR.

El 22 de diciembre de 2021, a tenor de las reservas mencionadas, la Agencia Danesa del Medicamento inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/EC a raíz de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las reservas anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen terlipresina y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización. El alcance de este procedimiento se limitó a la indicación en el SHR de tipo 1.

El PRAC adoptó una recomendación el 29 de septiembre de 2022 que a continuación fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El beneficio de la terlipresina en el tratamiento del SHR de tipo 1 se considera establecido sobre la base de las pruebas de los ensayos clínicos y del metaanálisis, que muestran un efecto sistemático de la terlipresina en la reversión del SHR de tipo 1 en comparación con el placebo y la midodrina/octreotida. Los nuevos datos del ensayo CONFIRM respaldaron la eficacia demostrada de la terlipresina en el tratamiento del SHR de tipo 1 en cuanto al resultado de la reversión del SHR de tipo 1. Además, se identificaron otros metaanálisis con resultados de eficacia similares a favor de la terlipresina. Sin embargo, los datos agrupados de los estudios de Mallinckrodt (OT-0401, REVERT y CONFIRM) no indicaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre la terlipresina y el placebo en ningún momento hasta los 90 días. En consecuencia, en el único metaanálisis en el que se incluye CONFIRM no se encontraron diferencias en la supervivencia entre la terlipresina y el placebo. El PRAC consideró que este hallazgo es preocupante, ya que el resultado más pertinente para los pacientes con SHR de tipo 1 es prolongar el margen de oportunidad de recibir un trasplante de hígado mediante un aumento de la supervivencia. Sin embargo, existe cierto grado de incertidumbre con respecto al resultado de supervivencia, ya que los resultados difieren entre los datos (ensayos y metaanálisis) revisados, debido a la heterogeneidad de los estudios, y varían en función de los criterios de selección específicos aplicados en los metaanálisis. Algunos de los ensayos aleatorizados comparativos (EAC) más pequeños realizados indican un beneficio no significativo en la supervivencia a favor de la terlipresina, mientras que los EAC más grandes no lo indican. Por lo tanto, cuando se combinan y ponderan en función del tamaño del estudio, el beneficio en la supervivencia parece desaparecer.

Al evaluar los factores de riesgo de una respuesta reducida o inexistente al tratamiento con terlipresina, se observó que el efecto proporcional de la terlipresina en la reversión del SHR parecía reducirse cuando se utilizaba para tratar a pacientes con un valor inicial de creatinina sérica superior a 5 mg/dl. Además, en los datos agrupados de los estudios OT-0401, REVERT y CONFIRM, los pacientes con un valor inicial de creatinina sérica superior a 5 mg/dl que recibieron terlipresina presentaron un riesgo de muerte 2 veces mayor que los que recibieron placebo al cabo de 14 días. En valores absolutos, se trata de una diferencia del 27,2 % en la mortalidad a favor del tratamiento con placebo, por lo que los pacientes con insuficiencia renal avanzada y unos niveles de creatinina superiores a 5 mg/dl no se beneficiaron del tratamiento con terlipresina en el estudio. El PRAC analizó la capacidad pronóstica del umbral (creatinina sérica por encima de 5 mg/dl) para predecir un resultado desfavorable en pacientes individuales y consideró que los pacientes con SHR de tipo 1 tratados con terlipresina son complejos y su pronóstico probablemente también dependerá de muchos otros factores pronósticos importantes, como la edad, la causa de la cirrosis (p. ej., alcohólica o no alcohólica) y las comorbilidades. Del mismo modo, a partir del análisis *a posteriori* del ensayo CONFIRM realizado por Wong et al. (2022), se observó una reducción de la eficacia y un aumento de la mortalidad en pacientes con enfermedad hepática muy avanzada, definida como insuficiencia hepática crónica agudizada (IHCA) de grado 3. El PRAC señaló que se trata de análisis *a posteriori* que deben interpretarse con precaución. Además, se señaló que las decisiones terapéuticas en los casos individuales de SHR de tipo 1 deben dejarse a criterio del médico, ya que estos pacientes están siendo tratados según sus circunstancias individuales en un entorno experto avanzado. Esto fue respaldado por los expertos consultados por el PRAC durante el procedimiento. En consonancia con las observaciones y el debate, el PRAC consideró que los datos revisados plantean dudas sobre la relación beneficio-riesgo del tratamiento con terlipresina en grupos específicos de pacientes y, por tanto, el

PRAC consideró que debía incluirse en la información sobre el producto una advertencia de que debe evitarse el tratamiento con terlipresina en pacientes con valores iniciales de creatinina sérica superiores a 5 mg/dl o IHCA de grado 3 (secciones 4.2 y 4.4 del RCP y secciones correspondientes del prospecto).

Los datos de seguridad evaluados revelaron que la mortalidad hasta el día 90 fue mayor en el grupo tratado con terlipresina que en el grupo tratado con placebo en el ensayo CONFIRM. Se notificaron AA mortales asociados a insuficiencia respiratoria, sepsis y choque séptico en un mayor porcentaje de pacientes del grupo de terlipresina en el estudio CONFIRM; los análisis de los datos agrupados del estudio revelaron resultados similares. Los AA respiratorios notificados con más frecuencia en el grupo tratado con terlipresina fueron insuficiencia respiratoria, disnea, edema pulmonar y derrame pleural, y estos acontecimientos se notificaron con una mayor incidencia en el grupo tratado con terlipresina que en el grupo tratado con placebo. Al revisar los datos agrupados de los 3 ensayos, el PRAC observó que la incidencia de insuficiencia respiratoria y AA relacionados en el grupo de terlipresina era notablemente superior a la incidencia estimada de acuerdo con la sección 4.8 del RCP actual, en la que, por ejemplo, la insuficiencia respiratoria figura actualmente como «poco frecuente». Por consiguiente, el PRAC consideró que las frecuencias de las reacciones adversas «insuficiencia respiratoria», «edema pulmonar», «dificultad respiratoria» y «disnea» deben actualizarse en la información sobre el producto. Se habló de vigilar la aparición de estas reacciones. Los expertos estuvieron de acuerdo en que está justificada una advertencia para que se vigile la aparición de hipervolemia de acuerdo con los protocolos de los centros que adaptan el tratamiento con albúmina y diuréticos en consecuencia, aunque no se pudo identificar un protocolo o una herramienta claramente definidos. La información sobre el producto debe incluir un texto que explique a los médicos prescriptores y a los pacientes los requisitos de vigilancia periódica que deben tenerse en cuenta durante el tratamiento (presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, niveles séricos de sodio y potasio, así como equilibrio hídrico) y las precauciones especiales necesarias durante el tratamiento de pacientes con enfermedades cardiovasculares o pulmonares. Además, deben añadirse instrucciones para que no se inicie el tratamiento con terlipresina en pacientes con dificultad respiratoria de nueva aparición o empeoramiento de una enfermedad respiratoria preexistente y para que se interrumpa el tratamiento si los síntomas de insuficiencia respiratoria son graves o no se resuelven (sección 4.4 del RCP y secciones correspondientes del prospecto).

También se evaluaron los factores de riesgo para la aparición de acontecimientos respiratorios. Según un análisis de subgrupos *a posteriori* del ensayo CONFIRM, el grupo de pacientes con reducción grave de la función hepática, en particular los pacientes con IHCA de grado 3 y una puntuación MELD ≥ 39 , presentaron la mayor diferencia de riesgo de padecer insuficiencia respiratoria y AAG relacionados con la hipervolemia cuando recibieron terlipresina en comparación con placebo. El mecanismo entre la disminución grave de la función hepática y el aumento de la sensibilidad a los trastornos respiratorios inducidos por la terlipresina no está claro en la actualidad, y en la asociación podrían intervenir otros factores de confusión. El PRAC señaló que se trata de un análisis *a posteriori* que debe interpretarse con cautela. Además, y de manera similar a las conclusiones relativas a la reducción del beneficio en estos subgrupos de pacientes, se señaló que las decisiones terapéuticas en los casos individuales de SHR de tipo 1 deben dejarse a criterio del médico, ya que estos pacientes están siendo tratados según sus circunstancias individuales en un entorno experto avanzado. Esto fue respaldado por los expertos consultados por el PRAC durante el procedimiento. En consonancia con las observaciones y el debate, el PRAC consideró que los datos revisados plantean dudas sobre el riesgo asociado al tratamiento con terlipresina en grupos específicos de pacientes con SHR de tipo 1 y, por tanto, concluyó que sería útil incluir una advertencia en la información sobre el producto relativa a la asociación entre la IHCA de grado 3 o la puntuación MELD ≥ 39 y la aparición de insuficiencia respiratoria y al consiguiente aumento de la mortalidad (sección 4.4 del RCP y secciones correspondientes del prospecto).

También se analizó el papel modificador de la albúmina en la asociación entre la insuficiencia respiratoria y la terlipresina. Se supone que los pacientes con unos niveles elevados de albúmina sérica tienen un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria cuando reciben tratamiento con terlipresina. En el ensayo CONFIRM, se utilizaron previamente dosis de albúmina mayores de las recomendadas en las directrices de EASL y de las indicadas por los expertos consultados en la revisión, lo que podría haber contribuido a los resultados de seguridad mencionados. El PRAC consideró que, dadas las diferencias en las prácticas notificadas entre los EE. UU. y la UE y, dado que la albúmina forma parte del tratamiento de referencia y la eficacia de la terlipresina depende de la infusión de albúmina, no se considera necesaria ninguna medida con respecto al uso concomitante de albúmina. No obstante, es importante reforzar la información sobre el producto de los productos que contienen terlipresina para recomendar precaución cuando la terlipresina se administra junto con albúmina humana y considerar reducir la dosis de albúmina humana en caso de signos o síntomas de insuficiencia respiratoria o hipervolemia (sección 4.4 del RCP y secciones correspondientes del prospecto).

Teniendo en cuenta el desequilibrio de casos de sepsis/choque séptico entre el grupo de terlipresina y el grupo de placebo en los tres ensayos, el hecho de que la diferencia de riesgo (DR) del 7 % (IC del 95 % = 3,5, 10,5) en el ensayo CONFIRM sea estadísticamente significativa y que los acontecimientos de sepsis/choque séptico son graves y constituyen una posible complicación mortal en estos pacientes (el 60 % de los pacientes con sepsis en el ensayo CONFIRM murieron a causa del acontecimiento), el PRAC consideró que los acontecimientos de sepsis/choque séptico son un riesgo importante identificado de la terlipresina que debe añadirse a la información sobre el producto como una reacción adversa, junto con una advertencia sobre estos acontecimientos dirigida a los médicos prescriptores y a los pacientes. Además, la información sobre el producto debe incluir instrucciones para la vigilancia diaria de cualquier síntoma indicativo de infección (secciones 4.4 y 4.8 del RCP y secciones correspondientes del prospecto).

Se tuvieron en cuenta los datos sobre el método alternativo de administración mediante infusión intravenosa (i.v.) continua. Los titulares de la autorización de comercialización aportaron información de varios estudios¹ publicados en los que se investigaba el efecto de la infusión i.v. continua de terlipresina en el SHR de tipo 1 en varios contextos. El PRAC señaló que los datos sobre la seguridad y la eficacia de la infusión continua son limitados, especialmente en estudios que comparan la infusión continua con la inyección en embolada. Aun así, de acuerdo con los estudios publicados revisados, y específicamente con el estudio más extenso identificado (Cavallin, 2016), la infusión intravenosa continua de terlipresina muestra una respuesta al tratamiento comparable a la obtenida con la embolada intravenosa de terlipresina y unas menores tasas de acontecimientos adversos. Durante los estudios clínicos, la dosis inicial fue de 2 mg/día. En caso de no observarse respuesta al tratamiento, la dosis pudo aumentarse hasta un máximo de 12 mg/día. Con estas dosis, la tasa de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento seguía siendo baja. Además, la concentración total de terlipresina en la sangre fue menor después de la infusión intravenosa que después de la embolada. El PRAC señaló que los resultados positivos de los estudios han dado lugar a la inclusión de la infusión continua en las guías clínicas de tratamiento (EASL, 2018) y en la práctica clínica. Cabe destacar que estos resultados también están respaldados por la experiencia clínica comunicada por el grupo de expertos *ad hoc*. Los miembros del grupo de expertos *ad hoc* describieron que su experiencia clínica respalda las recomendaciones posológicas actuales de la infusión i.v. continua en las guías clínicas de tratamiento (EASL 2018), así como las dos actualizaciones de los RCP nacionales existentes, relativas a la infusión continua como alternativa a la inyección en embolada, ya introducidas en Italia y Austria.

En general, a pesar de las limitaciones en las pruebas descritas, el PRAC consideró que la infusión i.v. continua de terlipresina mejora el perfil de seguridad global en una medida clínicamente significativa,

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

mientras que la eficacia no se considera afectada; la dosis diaria más baja de terlipresina y las concentraciones plasmáticas más estables asociadas a la infusión continua podrían mejorar el perfil de seguridad sin dejar de lograr unas tasas de respuesta similares. El PRAC consideró que la reducción de los AA graves generales relacionados con el tratamiento (según lo predefinido por Cavallin, 2016) observada con la infusión continua podía extrapolarse específicamente a los AAG de trastornos respiratorios y sepsis evaluados en la revisión de la seguridad. Sin embargo, sigue existiendo incertidumbre acerca de si este método de administración puede reducir el riesgo de insuficiencia respiratoria y sepsis en comparación con la inyección en embolada. En vista de los datos evaluados, el PRAC opina que la información sobre el producto debe actualizarse para recomendar la infusión continua como alternativa a la administración en embolada. Además, en la sección 4.2 del RCP se deben incluir recomendaciones posológicas claras para evitar errores de medicación.

También se acordó una comunicación directa con los profesionales sanitarios, junto con un plan de comunicación, para informar a los profesionales sanitarios pertinentes de las nuevas recomendaciones y las medidas de minimización del riesgo acordadas y descritas anteriormente.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen terlipresina indicados para el tratamiento del SHR de tipo 1 sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones acordadas en la información sobre el producto.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) consideró el procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE resultante de la evaluación de los datos de farmacovigilancia de los medicamentos que contienen terlipresina indicados en el tratamiento del SHR de tipo 1.
- El PRAC consideró la totalidad de los datos, incluidos los datos clínicos del ensayo CONFIRM, los datos agrupados de 3 ensayos (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) y los datos presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización por escrito. El PRAC también tuvo en cuenta el resultado de la consulta con un grupo de expertos *ad hoc*.
- Basándose en los datos de eficacia disponibles (incluidos los datos obtenidos después de la autorización de comercialización inicial), el PRAC concluyó que las pruebas no plantean serias dudas acerca de la eficacia demostrada en el resultado de la reversión del SHR de tipo 1, mientras que el beneficio para la supervivencia sigue siendo incierto.
- El PRAC también concluyó que el uso de medicamentos que contienen terlipresina para el tratamiento del SHR de tipo 1 se asocia a un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria y a un riesgo de sepsis/choque séptico. El PRAC señaló el posible efecto aditivo del uso concomitante de albúmina y terlipresina, ya que la albúmina en sí se asocia a un riesgo de hipervolemia e insuficiencia respiratoria, y en general en CONFIRM se utilizaron dosis de albúmina más altas que las recomendadas por las guías clínicas de la UE.
- El PRAC recomendó actualizar la información sobre el producto para tener en cuenta los conocimientos clínicos actuales sobre la seguridad de la terlipresina cuando se utiliza en el tratamiento del SHR de tipo 1, mediante la incorporación de advertencias y precauciones acerca de la insuficiencia respiratoria y la sepsis/choque séptico. El PRAC también recomendó incluir en la información sobre el producto una advertencia de precaución con el uso de albúmina cuando se administra junto con terlipresina.

- El PRAC consideró que los datos revisados plantean dudas sobre el beneficio y el riesgo del tratamiento con terlipresina en grupos específicos de pacientes, a saber, en pacientes con insuficiencia renal avanzada (definida por una creatinina sérica inicial superior a 442 $\mu\text{mol/l}$ [5,0 mg/dl]) y hepatopatía grave (definida como una IHCA de grado 3 o una puntuación MELD ≥ 39), ya que el uso de terlipresina en estos grupos de pacientes se asocia a un mayor riesgo de mortalidad, una menor eficacia y un mayor riesgo de acontecimientos adversos, incluida la insuficiencia respiratoria (específicamente en pacientes con IHCA de grado 3 o una puntuación MELD ≥ 39). Por tanto, el PRAC concluyó que la información sobre el producto debe actualizarse para indicar que debe evitarse el uso de terlipresina en el tratamiento del SHR de tipo 1 en pacientes con una creatinina sérica inicial superior a 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), con IHCA de grado 3 o con una puntuación MELD ≥ 39 , a menos que los profesionales sanitarios consideren que los beneficios del tratamiento con terlipresina son mayores que los riesgos en cada paciente.
- El PRAC consideró otros datos relativos a la administración de terlipresina mediante infusión intravenosa continua como alternativa al método de administración aprobado (inyección en embolada). En general, aunque el PRAC señaló que las pruebas disponibles son limitadas, son indicativas, no obstante, de que la infusión continua mejora el perfil de seguridad global de la terlipresina en una medida clínicamente significativa, al tiempo que mantiene la eficacia. Por lo tanto, como medida de minimización de riesgos, el PRAC recomendó añadir la infusión intravenosa continua en la información sobre el producto como método alternativo de administración.
- El PRAC también acordó la difusión de una comunicación directa a los profesionales sanitarios, junto con un plan de comunicación, para destacar la nueva información y las advertencias relativas a los riesgos identificados añadidas a la información sobre el producto.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen terlipresina indicados para el tratamiento del SHR de tipo 1 sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones acordadas en la información sobre el producto.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen terlipresina indicados para el tratamiento del SHR de tipo 1.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Conclusión general

En consecuencia, el CMDh considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen terlipresina indicados en el tratamiento del SHR de tipo 1 sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Por tanto, el CMDh recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen terlipresina indicados en el tratamiento del SHR de tipo 1.