

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Nya säkerhetsdata från CONFIRM-prövningen (Wong et al. 2021) framkom under det senaste PSUSA-förfarandet (PSUSA/00002905/202104) för terlipressininnehållande läkemedel, vilket slutfördes av PRAC i december 2021. Trots en signifikant ökad effekt på reversering av hepatorenalt syndrom (HRS) typ 1 (det primära effektmåttet) i terlipressingruppen i denna prövning var överlevnaden dag 90 inte bättre än i placebogrupper. Dag 90 hade 101 patienter i terlipressingruppen avlidit (51 procent) och 45 patienter (45 procent) i placebogrupper. Bland de dödsfall som rapporterades inom 90 dagar avled 11 procent av patienterna i terlipressingruppen och 2 procent av patienterna i placebogrupper av luftvägssjukdomar. Vidare var incidensen av andningssvikt och akut andningssvikt högre i terlipressingruppen än i placebogrupper (10 procent respektive 3 procent för andningssvikt och 4 procent respektive 2 procent för akut andningssvikt). En obalans för de allvarliga biverkningarna sepsis/septisk chock sågs dessutom (7 procent respektive 0 procent).

Post hoc-analysen av CONFIRM-prövningen visade ett försämrat resultat i terlipressingruppen jämfört med i placebogrupper i den undergrupp av patienter vars serumkreatinin vid baslinjen översteg 5 mg/dl. Av denna anledning var vidare utredning av vilka patientgrupper och riskfaktorer som är förknippade med ökad risk för andningssvikt och död motiverad.

Administrering av albumin för att inducera och upprätthålla normovolemi samtidigt med administrering av terlipressin rekommenderas till cirrospatienter med initial akut njurskada (AKI) i stadium > 1a, enligt riktlinjerna för hantering av patienter med dekompenenserad cirros som getts ut av European Association for the Study of the Liver (EASL, 2018). Albumin användes därför som standardbehandling i CONFIRM-prövningen i båda studiegrupperna. Grundat på resultaten från CONFIRM-prövningen har en hypotes utvecklats som säger att den observerade höga incidensen av dysfunktionell andning kan bero på en potentiell farmakodynamisk interaktion mellan albumin och terlipressin. Nyttariskförhållandet för användning av albumin och terlipressin i kombination behövde därför utredas ytterligare.

I EU:s produktinformation rekommenderas bolusadministrering av terlipressin, och bolusadministrering användes även i CONFIRM-prövningen. En studie av Cavallin et al. (2016) tydde på att kontinuerlig infusion av terlipressin har bättre säkerhetsprofil än bolusadministrering genom att man undviker höga max-koncentrationer av terlipressin i plasma och därmed skulle kunna reducera allvarliga biverkningar som vätskeöverskott och andningssvikt. Ytterligare utredning kring detta behövdes för att klargöra om nyttariskförhållandet för terlipressin vid indikationen HRS skulle kunna förbättras genom en uppdatering av den rekommenderade doseringen.

Med tanke på ovanstående PSUSA ansåg PRAC att en grundlig genomgång med lämpligt förfarande krävs för bedömning av nyttariskförhållandet för terlipressin vid HRS.

På grund av dessa farhågor inledde därför den danska läkemedelsmyndigheten den 22 december 2021 ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG på grundval av säkerhetsdata och uppmanade PRAC att bedöma ovanstående farhågors påverkan på nyttariskförhållandet för läkemedel som innehåller terlipressin, samt att utfärda en rekommendation om huruvida relevanta godkännanden för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas. Förfarandet omfattade endast indikationen HRS typ 1.

PRAC antog en rekommendation den 29 september 2022, vilken sedan behandlades av CMD(h) (samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande - humanläkemedel) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Nyttan med terlipressin vid behandling av HRS typ 1 anses konstaterad baserat på belägg från kliniska prövningar och metaanalys som visar på en konsekvent effekt av terlipressin på reversering av HRS typ 1, i jämförelse med placebo och midodrin/oktreatid. De nya uppgifterna från CONFIRM-prövningen gav stöd för den fastställda effekten av terlipressin vid behandling av HRS typ 1 när det gällde reversering av HRS typ 1. Dessutom redovisades andra metaanalyser som rapporterade liknande effektresultat till fördel för terlipressin. Sammanslagna data från Mallinckrodt-studierna (OT-0401, REVERSE och CONFIRM) visade dock inga statistiska skillnader i överlevnad mellan terlipressin och placebo vid någon tidpunkt upp till 90 dagar. I den enda metaanalys där CONFIRM ingår fann man alltså ingen skillnad i överlevnad mellan terlipressin och placebo. PRAC ansåg att detta resultat är ett problem eftersom det mest relevanta utfallet för patienter med HRS typ 1 är att genom längre överlevnad förlänga den tid som levertransplantation är möjlig. Det finns dock en viss osäkerhet vad gäller överlevnaden eftersom resultaten skiljer sig åt bland de bevismaterial som granskats (prövningar och metaanalys), på grund av studiernas heterogenitet och vilka specifika urvalskriterier som tillämpats i metaanalyserna. Ett fåtal av de minsta randomiserade kontrollerade prövningarna (RCT) som utförts visar på en icke-signifikant överlevnadsnytta till fördel för terlipressin, medan de största RCT inte gör det. När de slås samman och viktas efter studiernas storlek verkar därför överlevnadsnyttan försvinna.

Vid bedömning av riskfaktorerna för ett svagare eller uteblivet behandlingssvar på terlipressin observerades att den proportionella effekten av terlipressin på HRS-reversering verkade vara svagare när det användes för att behandla patienter vars serumkreatinin (sCr) vid baslinjen översteg 5 mg/dl. Dessutom visade sammanslagna data från studierna OT-0401, REVERSE och CONFIRM att patienter vars sCr vid baslinjen låg över 5 mg/dl hade dubbelt så hög dödlighetsrisk efter 14 dagar som de som fick placebo. I absoluta mått är skillnaden i dödlighet 27,2 procent till fördel för placebobehandling, och patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion med kreatininnivåer på över 5 mg/dl fick därför inte någon nytta av terlipressinbehandlingen i studien. PRAC diskuterade tröskelvärdets (sCr över 5 mg/dl) möjlighet att prognostisera ett ogynnsamt resultat för en enskild patient och fann att patienter med HRS typ 1 som behandlas med terlipressin är komplexa och att deras prognos sannolikt även är beroende av många andra viktiga prognosfaktorer såsom ålder, cirrosorsak (t.ex. alkoholbetingad eller ej alkoholbetingad) och samsjuklighet. I post hoc-analysen av CONFIRM-prövningen utförd av Wong et al. (2022) sågs på liknande sätt minskad effekt och ökad dödlighet hos patienter med mycket avancerad leversjukdom, definierad som ACLF grad 3. PRAC noterade att detta är efterhandsanalyser som måste tolkas med försiktighet. Dessutom noterades att behandlingsbesluten i enskilda fall av HRS typ 1 ska fattas av läkaren eftersom dessa patienter behandlas utifrån sina individuella förutsättningar i en avancerad miljö som kräver expertkunskaper. Detta fick stöd av de experter som PRAC rådfrågade under förfarandet. Baserat på observationerna och diskussionen ansåg PRAC att de data som granskats ger upphov till farhågor om nyttan och risken med terlipressinbehandling i specifika patientgrupper. PRAC ansåg därför att ett varningsmeddelande om att undvika behandling med terlipressin för patienter med serumkreatinin vid baslinjen på över 5 mg/dl och/eller med ACLF grad 3 ska läggas till i produktinformationen (avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén och respektive avsnitt i bipacksedeln).

Granskade säkerhetsdata visade att dödligheten fram till dag 90 var högre i terlipressin- än i placebogruppen i CONFIRM-prövningen. Biverkningar med dödlig utgång, såsom andningssvikt, sepsis och septisk chock, rapporterades hos en högre procentandel av patienterna i terlipressingruppen i CONFIRM-studien; analyser av sammanslagna studiedata visade liknande resultat. De biverkningar som rapporterades oftast i terlipressingruppen var andningssvikt, dyspné, lungödem och pleurautgjutning och dessa händelser rapporterades med en högre incidens i terlipressin- än i placebogruppen. Baserat på sammanslagna data från de tre granskade prövningarna observerade

PRAC att incidensen av andningssvikt och relaterade biverkningar i terlipressingruppen var betydligt högre än beräknad incidens enligt i avsnitt 4.8 i nu gällande produktresumé, där t.ex. andningssvikt anges som en mindre vanlig biverkning. PRAC ansåg därför att frekvenserna för biverkningarna "andningssvikt", "lungödem", "andnöd" och "dyspné" ska uppdateras i produktinformationen. Övervakning av förekomsten av dessa reaktioner diskuterades. Experterna enades om att en varning om att vätskeöverskott ska övervakas är motiverad i enlighet med behandlingsklinikens protokoll och med åtföljande anpassad albumin- och diuretikabehandling, men inget klart definierat protokoll eller verktyg för detta kunde fastställas. Produktinformationen ska innehålla information för förskrivare och patienter om kraven på regelbunden övervakning under behandlingen (blodtryck, hjärtfrekvens, syrgasmättnad, natrium- och kaliumnivåer i serum samt vätskebalans) och den särskilda försiktighet som krävs vid behandling av patienter med hjärt- eller kärlsjukdom eller lungsjukdom. Dessutom ska anvisningar läggas till om att inte sätta in behandling med terlipressin till patienter med nyligen debuterade andningsproblem eller förvärrad luftvägssjukdom, och att behandlingen ska sättas ut om andningssymtomen är allvarliga eller inte går tillbaka (avsnitt 4.4 i produktresumén och respektive avsnitt i bipacksedeln).

Riskfaktorer för utveckling av andningshändelser bedömdes också. I en post hoc-undergruppsanalys av CONFIRM-prövningen var skillnaden mellan terlipressin och placebo när det gällde risken att utveckla allvarliga biverkningar relaterade till andningssvikt och vätskeöverskott störst i patientgruppen med kraftigt nedsatt leverfunktion, särskilt patienter med ACLF grad 3 och MELD-poäng ≥ 39 . Mekanismen bakom kraftigt nedsatt leverfunktion och ökad känslighet för terlipressinframkallade luftvägssjukdomar är för närvarande inte klarlagd och sambandet kan påverkas av störfaktorer. PRAC noterade att detta är en efterhandsanalys som måste tolkas med försiktighet. Dessutom, och på samma sätt som slutsatserna om mindre nytta i dessa patientundergrupper, noterades att behandlingsbesluten i enskilda fall av HRS typ 1 ska fattas av läkaren eftersom dessa patienter behandlas utifrån sina individuella förutsättningar i en avancerad miljö som kräver expertkunskaper. Detta fick stöd av de experter som PRAC rådfrågade under förfarandet. Baserat på observationerna och diskussionen ansåg PRAC att de data som granskats ger upphov till farhågor om risken med terlipressinbehandling i specifika patientgrupper med HRS typ 1, och drog därför slutsatsen att det är viktigt att lägga till en varning i produktinformationen om sambandet mellan ACLF grad 3 och/eller MELD-poäng ≥ 39 och utveckling av andningssvikt och därmed ökad dödlighet (avsnitt 4.4 i produktresumén och respektive avsnitt i bipacksedeln).

Albuminets modifierande roll för sambandet mellan terlipressin och andningssvikt diskuterades också. Patienter med höga serumalbuminnivåer förmodas löpa högre risk för andningssvikt under behandling med terlipressin. I CONFIRM-prövningen hade albumin använts tidigare i högre doser än de som rekommenderas i EASL-riktlinjerna och som rapporterats av de experter som rådfrågats vid granskningen, vilket kan ha bidragit säkerhetsresultatet som beskrivs ovan. PRAC fann att med tanke på skillnaderna i praxis som rapporterats mellan USA och EU, och eftersom albumin ingår i standardbehandlingen och terlipressinets effekt beror på albumininfusionen, behövs det ingen åtgärd vad gäller samtidig användning av albumin. Det är dock relevant att förstärka texten i produktinformationen för terlipressinläkemedel genom att uppmana till försiktighet när terlipressin administreras tillsammans med humant albumin och överväga en lägre dos humant albumin vid tecken eller symptom på andningssvikt eller vätskeöverskott (avsnitt 4.4 i produktresumén och respektive bipacksedel).

Baserat på obalansen i antalet fall av sepsis/septisk chock mellan terlipressin- och placebogruppen i alla tre prövningarna, det faktum att riskskillnaden (RD) på 7 procent (95 procent KI = 3,5; 10,5) i CONFIRM-prövningen är statistiskt signifikant och att sepsis/septisk chock är en allvarlig händelse och en potentiellt dödlig komplikation för dessa patienter (60 procent av patienterna med sepsis i CONFIRM-prövningen avled av denna orsak), ansåg PRAC att sepsis/septisk chock är en viktig

identifierad risk med terlipressin som ska läggas till i produktinformationen som en biverkning tillsammans med en varning till förskrivare och patienter om dessa händelser. Dessutom ska produktinformationen innehålla anvisningar om daglig övervakning avseende alla symtom som kan tyda på infektion (avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén och respektive avsnitt i bipacksedeln).

De belägg som finns för den alternativa administreringsmetoden kontinuerlig intravenös (i.v.) infusion beaktades. Innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahöll information från flera publicerade studier¹ i litteraturen, där man undersökt effekten av kontinuerlig i.v. infusion av terlipressin vid HRS typ 1 under olika förutsättningar. PRAC noterade att uppgifterna om säkerheten och effekten av kontinuerliga infusioner är begränsade, särskilt i studier där kontinuerlig infusion jämförts med bolusinjektion. Trots detta, baserat på de granskade studierna i litteraturen, i synnerhet den största studien man funnit (Cavallin, 2016), ger kontinuerlig intravenös infusion av terlipressin ett behandlingssvar som är jämförbart med intravenös bolus av terlipressin och med lägre biverkningsfrekvens. I de kliniska studierna var startdosen 2 mg/dag. Vid uteblivet behandlingssvar kunde dosen ökas till högst 12 mg/dag. Vid dessa doser var biverkningsfrekvensen fortfarande låg. Dessutom var den totala koncentrationen av terlipressin i blodet lägre efter intravenös infusion än vid bolus. PRAC noterade att de positiva resultaten av studierna har lett till att kontinuerlig infusion har lagts till i de kliniska behandlingsriktlinjerna (EASL, 2018) och klinisk praxis. Det bör noteras att dessa resultat också får stöd av kliniska erfarenheter som rapporterats av ad hoc-expertgruppen (AHEG). AHEG-experterna uppgav att deras kliniska erfarenhet stöder nuvarande doseringsrekommendationer för kontinuerlig intravenös infusion i de kliniska behandlingsriktlinjerna (EASL 2018), liksom de två befintliga nationella uppdateringarna av produktresuméerna vad gäller kontinuerlig infusion som alternativ till bolusinfusion som redan utförts i Italien och Österrike.

Trots de begränsade belägg som finns fann PRAC att kontinuerlig intravenös infusion av terlipressin förbättrar den övergripande säkerhetsprofilen i en omfattning som är kliniskt signifikant, utan att påverka effekten. Den lägre dagliga dosen av terlipressin i kombination med stabilare plasmakoncentrationer vid kontinuerlig infusion kan förbättra säkerhetsprofilen, med samma svarsfrekvens. PRAC fann att den observerade minskningen av totala behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar (enligt Cavallin, 2016) vid kontinuerlig infusion skulle kunna extrapoleras specifikt till de allvarliga biverkningarna luftvägssjukdomar och sepsis som ingick i säkerhetsgranskningen. Osäkerhet kvarstår dock om denna administreringsmetod kan leda till mindre risk för andningssvikt och sepsis jämfört med bolusinjektion. Mot bakgrund av granskade data anser PRAC att produktinformationen bör uppdateras med en rekommendation om kontinuerlig infusion som ett alternativ till bolusadministrering. Dessutom krävs tydliga doseringsrekommendationer i avsnitt 4.2 i produktresumén för att undvika medicineringsfel.

Utskick av ett direktadresserat brev till hälso- och sjukvården beslutades, tillsammans med en kommunikationsplan, för att informera berörd hälso- och sjukvårdspersonal om de nya rekommendationerna och riskminimeringsåtgärderna som överenskommit och beskrivs ovan.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för terlipressininnehållande läkemedel avsedda för behandling av HRS typ 1 är fortsatt positivt under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen.

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

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som var resultatet av utvärderingen av säkerhetsdata för terlipressininnehållande läkemedel avsedda för behandling av HRS typ 1.
- PRAC beaktade samtliga data, inräknat kliniska data från CONFIRM-prövningen, sammanslagna data från tre prövningar (OT-0401, REVERSE, CONFIRM), samt data som lämnats in skriftligen av innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning. PRAC beaktade även resultatet av samrådet med en ad hoc-expertgrupp.
- Baserat på tillgängliga effektdata (inklusive data som blivit tillgängliga efter det första godkännandet för försäljning) drog PRAC slutsatsen att dessa belägg inte ger upphov till allvarliga tvivel om den fastställda effekten på reversering av HRS typ 1, medan överlevnadsnyttan fortfarande är osäker.
- PRAC drog även slutsatsen att användning av terlipressininnehållande läkemedel för behandling av HRS typ 1 medför ökad risk för andningssvikt och en risk för sepsis/septisk chock. PRAC noterade den potentiella additiva effekten av samtidig användning av albumin och terlipressin eftersom albumin i sig medför risk för vätskeöverskott och andningssvikt, och generellt högre albumindoser användes i CONFIRM än vad som anges i EU:s kliniska riktlinjer.
- PRAC rekommenderade att produktinformationen uppdateras med aktuella kliniska kunskaper om säkerheten för terlipressin när det används för behandling av HRS typ 1, med varningar och försiktighetsåtgärder avseende andningssvikt och sepsis/septisk chock. PRAC rekommenderade även att en varning läggs till i produktinformationen gällande försiktighet i det fall albumin administreras tillsammans med terlipressin.
- PRAC ansåg att de data som granskats ger upphov till farhågor om nyttan och risken med terlipressinbehandling i specifika patientgrupper, nämligen patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (definierat som sCr över 442 $\mu\text{mol/l}$ vid baslinjen [5,0 mg/dl]) och allvarlig leversjukdom (definierat som ACLF grad 3 och/eller MELD-poäng ≥ 39), eftersom användning av terlipressin i dessa patientgrupper leder till ökad dödlighetsrisk, minskad effekt och ökad risk för biverkningar, såsom andningssvikt (specifikt för patienter med ACLF grad 3 och/eller MELD-poäng ≥ 39). PRAC drog därför slutsatsen att produktinformationen bör uppdateras med information om att användning av terlipressin för behandling av HRS typ 1 hos patienter med sCr vid baslinjen på över 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl), ACLF grad 3 och/eller MELD-poäng ≥ 39 , ska undvikas såvida inte läkaren bedömer att nyttan med terlipressinbehandling överstiger riskerna för den enskilda patienten.
- PRAC beaktade ytterligare belägg som gällde administrering av terlipressin via kontinuerlig intravenös infusion som alternativ till den godkända administreringsmetoden (bolusinjektion). PRAC noterade att tillgängliga data är begränsade men att det trots det finns indikationer på att kontinuerlig infusion förbättrar den totala säkerhetsprofilen för terlipressin i en omfattning som är kliniskt signifikant, utan att påverka effekten. Som en riskminimeringsåtgärd rekommenderade PRAC därför tillägg i produktinformationen av kontinuerlig intravenös infusion som alternativ administreringsmetod.
- PRAC enades även om utskick av ett direktadresserat brev till hälso- och sjukvården, tillsammans med en kommunikationsplan, för att betona den nya informationen och de varningar om riskerna som lagts till i produktinformationen.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för terlipressininnehållande läkemedel avsedda för behandling av HRS typ 1 är fortsatt positivt under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av terlipressininnehållande läkemedel avsedda för behandling av HRS typ 1 ändras.

CMD(h):s ställningstagande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsats

CMD(h) anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för terlipressininnehållande läkemedel avsedda för behandling av HRS typ 1 är fortsatt positivt under förutsättning att de ovan beskrivna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av terlipressininnehållande läkemedel avsedda för behandling av HRS typ 1.