

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Foram identificados novos dados de segurança do ensaio CONFIRM (Wong et al, 2021) no último procedimento de avaliação única do relatório periódico de segurança (PSUSA) para os medicamentos que contêm terlipressina (PSUSA/00002905/202104), concluída em dezembro de 2021 pelo PRAC. Neste ensaio, apesar de um efeito significativamente aumentado na reversão do SHR de tipo 1 no grupo da terlipressina (parâmetro de avaliação final primário de eficácia), não foi observado nenhum benefício na sobrevivência ao dia 90 em comparação com o grupo do placebo. Ao dia 90, tinha ocorrido morte em 101 doentes (51 %) no grupo da terlipressina e em 45 doentes (45 %) no grupo do placebo. Das mortes notificadas no período de 90 dias, 11 % dos doentes no grupo da terlipressina morreram devido a doenças respiratórias, em comparação com 2 % dos doentes no grupo do placebo. Além disso, as incidências de insuficiência respiratória e insuficiência respiratória aguda foram mais elevadas no grupo da terlipressina do que no grupo do placebo (10 % vs 3 % para a insuficiência respiratória e 4 % vs 2 % para a insuficiência respiratória aguda). Observou-se igualmente um desequilíbrio nos acontecimentos adversos graves (AAG) de sépsis/choque séptico (7 % vs 0 %).

A análise *post hoc* do ensaio CONFIRM mostrou resultados agravados no braço da terlipressina em comparação com o do placebo no subgrupo de doentes com níveis basais de creatinina sérica superiores a 5 mg/dl. Por estas razões, justificava-se uma investigação adicional dos grupos de doentes e dos fatores de risco associados a um risco aumentado de insuficiência respiratória e morte.

A administração de albumina em concomitância com terlipressina é recomendada para induzir e manter a normovolemia em doentes cirróticos com lesão renal aguda (LRA) inicial em estadio >1a, de acordo com a norma orientadora da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) para o tratamento de doentes com cirrose descompensada (EASL, 2018). Por conseguinte, a albumina foi utilizada como tratamento padrão no ensaio CONFIRM em ambos os braços do estudo. A partir dos resultados do ensaio CONFIRM, levantou-se a hipótese de que a elevada incidência observada de disfunção respiratória poderia dever-se a uma potencial interação farmacodinâmica entre a albumina e a terlipressina. Impunha-se, portanto, uma investigação mais aprofundada relação benefício-risco do uso combinado de albumina e terlipressina.

A informação do medicamento da UE recomenda a administração em bólus de terlipressina, tendo este tipo de administração sido também utilizado no ensaio CONFIRM. Um estudo de Cavallin et al. (2016) sugeriu que a perfusão contínua de terlipressina está associada a um perfil de segurança mais favorável do que a administração em bólus, evitando concentrações plasmáticas máximas elevadas de terlipressina e possibilitando, desse modo, uma possível redução de acontecimentos adversos graves, incluindo hipervolemia e insuficiência respiratória. Justificava-se uma investigação adicional dos dados para clarificar se a relação benefício-risco da terlipressina na indicação de SHR poderia ser melhorada mediante uma atualização da posologia recomendada.

No contexto da PSUSA acima referida, o PRAC considerou que era necessária uma revisão exaustiva, por meio do procedimento adequado, para avaliar a relação benefício-risco da terlipressina na SHR.

Em 22 de dezembro de 2021, à luz das preocupações acima referidas, a Agência Dinamarquesa de Medicamentos deu início a um procedimento de consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE em resultado dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das referidas preocupações na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm terlipressina e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas. O âmbito deste procedimento circunscreveu-se à indicação na SHR de tipo 1.

O PRAC adotou uma recomendação em 29 de setembro de 2022, que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O benefício da terlipressina no tratamento da SHR de tipo 1 é considerado estabelecido com base em evidências de ensaios clínicos e meta-análises que mostram um efeito consistente da terlipressina na reversão do SHR de tipo 1 em comparação com o placebo e a associação midodrina/octreotida. Os novos dados do ensaio CONFIRM corroboraram a eficácia estabelecida da terlipressina no tratamento da SHR de tipo 1 quanto ao resultado da reversão da SHR de tipo 1. Além disso, foram identificadas outras meta-análises com resultados de eficácia semelhantes a favor da terlipressina. No entanto, os dados agrupados dos estudos de Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE e CONFIRM) não indicaram diferenças estatísticas na sobrevivência entre a terlipressina e o placebo em nenhum ponto temporal até 90 dias. Por conseguinte, na meta-análise única em que se inclui o CONFIRM não se encontrou qualquer diferença na sobrevivência entre a terlipressina e o placebo. O PRAC considerou que este achado é uma preocupação, uma vez que o resultado mais relevante para os doentes com SHR de tipo 1 é prolongar a janela de oportunidade de receber um transplante de fígado através de um aumento da sobrevivência. No entanto, existe um certo nível de incerteza relativamente ao resultado de sobrevivência, uma vez que os resultados diferem entre os dados (ensaios e meta-análises) revistos em razão da heterogeneidade dos estudos e dependendo dos critérios de seleção específicos aplicados nas meta-análises. Alguns dos ensaios com distribuição aleatória controlados (EAC) de menores dimensões realizados indicam efetivamente um benefício na sobrevivência não significativo a favor da terlipressina, enquanto os EAC de maiores dimensões não o indicam. Portanto, quando combinado e ponderado de acordo com a dimensão do estudo, o benefício a nível da sobrevivência parece desaparecer.

Na avaliação dos fatores de risco para uma resposta reduzida ou inexistente ao tratamento com terlipressina, observou-se que o efeito proporcional da terlipressina na reversão da SHR parecia reduzir-se quando utilizada para tratar doentes com creatinina sérica basal superior a 5 mg/dl. Além disso, nos dados agrupados dos estudos OT-0401, REVERSE e CONFIRM, os doentes com valores basais de creatinina sérica basal superiores a 5 mg/dl tratados com terlipressina apresentaram um risco de morte 2 vezes superior aos que receberam o placebo, após 14 dias. Em valores absolutos, trata-se de uma diferença de 27,2 % na mortalidade a favor do tratamento com o placebo, pelo que os doentes com disfunção renal avançada e níveis de creatinina superiores a 5 mg/dl não beneficiaram do tratamento com terlipressina no estudo. O PRAC debateu a capacidade prognóstica do limiar (creatinina sérica acima de 5 mg/dl) para prever um resultado desfavorável em doentes individuais e considerou que os doentes com SHR de tipo 1 tratados com terlipressina são complexos e que, muito provavelmente, o seu prognóstico poderá depender também de muitos outros fatores prognósticos importantes, incluindo, por exemplo, a idade, a causa da cirrose (p. ex., alcoólica ou não alcoólica), e das comorbidades. Do mesmo modo, a partir da análise *post hoc* do ensaio CONFIRM de Wong et al (2022), observou-se uma redução da eficácia e um aumento da mortalidade em doentes com doença hepática muito avançada definida como ACLF de grau 3. O PRAC observou que estas análises *post hoc* devem ser interpretadas com precaução. Além disso, observou que as decisões de tratamento para casos individuais de SHR de tipo 1 devem ser deixadas ao critério do clínico, uma vez que estes doentes estão a ser tratados de acordo com as suas circunstâncias individuais num ambiente especializado avançado. Isto foi corroborado pelos peritos consultados pelo PRAC durante o procedimento. Em linha com as observações e o debate, o PRAC considerou que os dados revistos levantam preocupações sobre o benefício e o risco do tratamento com terlipressina em grupos específicos de doentes, pelo que considerou que deve ser incluída na informação do medicamento a advertência de que o tratamento com terlipressina deve ser evitado em doentes com níveis basais de creatinina sérica superiores a 5 mg/dl e/ou com ACLF de grau 3 (secções 4.2 e 4.4 do RCM e secções correspondentes do FI).

Os dados de segurança avaliados revelaram que a mortalidade até ao dia 90 foi maior no grupo da terlipressina do que no grupo do placebo no ensaio CONFIRM. Foram notificados AA fatais associados a insuficiência respiratória, sépsis e choque séptico numa percentagem mais elevada de indivíduos no braço da terlipressina no estudo CONFIRM; as análises dos dados agrupados do estudo revelaram achados semelhantes. Os AA respiratórios mais frequentemente notificados no braço da terlipressina foram insuficiência respiratória, dispneia, edema pulmonar e derrame pleural, tendo estes acontecimentos sido notificados com uma incidência mais elevada no braço da terlipressina do que no braço do placebo. Com base na revisão dos dados agrupados dos 3 ensaios, o PRAC observou que a incidência de insuficiência respiratória e de AA relacionados no braço de terlipressina foi acentuadamente superior à incidência estimada de acordo com a atual secção 4.8 do RCM, onde, por exemplo, a insuficiência respiratória figura como «pouco frequente». Por conseguinte, o PRAC considerou que as frequências das reações adversas «insuficiência respiratória», «edema pulmonar», «insuficiência respiratória», «dispneia» devem ser atualizadas na informação do medicamento. Foi debatida a monitorização da ocorrência destas reações. Os peritos concordaram que é necessária uma advertência sobre a monitorização da hipervolemia de acordo com os protocolos dos centros de tratamento que adaptam o tratamento com albumina e diuréticos em conformidade, embora não tenha sido possível identificar um protocolo ou uma ferramenta claramente definidos. A informação do medicamento deve incluir um texto que explique aos prescritores e aos doentes os requisitos de monitorização regular a considerar durante o tratamento (pressão arterial, frequência cardíaca, saturação de oxigénio, níveis séricos de sódio e potássio, bem como balanço hídrico) e os cuidados específicos necessários no tratamento de doentes com doença cardiovascular ou pulmonar. Além disso, devem ser adicionadas instruções para não iniciar o tratamento com terlipressina em doentes com uma nova manifestação de dificuldades respiratórias ou agravamento de doença respiratória e para descontinuar o tratamento se os sintomas de insuficiência respiratória forem graves ou não se resolverem (secção 4.4 do RCM e respetiva(s) secção(ões) do FI).

Foram também avaliados os fatores de risco para o desenvolvimento de acontecimentos respiratórios. De acordo com uma análise *post hoc* de subgrupos do ensaio CONFIRM, o grupo de doentes com redução grave da função hepática, em particular doentes com ACLF de grau 3 e pontuação MELD ≥ 39 , apresentou a maior diferença de risco para o desenvolvimento de insuficiência respiratória e AAG relacionados com hipervolemia quando tratados com terlipressina em comparação com o placebo. O mecanismo entre a função hepática gravemente reduzida e o aumento da sensibilidade às perturbações respiratórias induzidas pela terlipressina não é atualmente claro, e na associação poderão intervir outros fatores de confundimento. O PRAC observou que se trata de uma análise *post hoc* que deve ser interpretada com precaução. Além disso, e à semelhança das conclusões relativas ao benefício reduzido nestes subgrupos de doentes, observou-se que as decisões de tratamento para casos individuais de SHR de tipo 1 devem ser deixadas ao critério do clínico, uma vez que estes doentes estão a ser tratados de acordo com as suas circunstâncias individuais num ambiente especializado avançado. Isto foi corroborado pelos peritos consultados pelo PRAC durante o procedimento. Em linha com as observações e o debate, o PRAC considerou que os dados revistos suscitam preocupações sobre o risco associado ao tratamento com terlipressina em grupos específicos de doentes com SHR de tipo 1 e, por conseguinte, concluiu que seria útil incluir uma advertência na informação do medicamento relativamente à associação entre a ACLF de grau 3 e/ou a pontuação MELD ≥ 39 e o desenvolvimento de insuficiência respiratória e o conseqüente aumento da mortalidade (secção 4.4 do RCM e respetiva(s) secção(ões) do FI).

Foi também debatido o papel modificador da albumina na associação terlipressina-insuficiência respiratória. Presume-se que os doentes com níveis elevados de albumina sérica têm um maior risco de insuficiência respiratória quando tratados com terlipressina. No ensaio CONFIRM utilizaram-se previamente doses de albumina maiores do que as recomendadas nas diretivas da EASL e as indicadas pelos especialistas consultados na revisão, o que pode ter contribuído para os achados de segurança

acima mencionados. O PRAC considerou que, tendo em conta as diferenças nas práticas entre os EUA e a notificadas, uma vez que a albumina faz parte dos cuidados-padrão e a eficácia da terlipressina depende da perfusão de albumina, não é considerada necessária qualquer medida relativamente ao uso concomitante de albumina. É importante, contudo, reforçar a informação do medicamento para os medicamentos que contêm terlipressina para recomendar precaução quando a terlipressina é administrada em conjunto com albumina humana e ponderar a redução da dose de albumina humana em caso de sinais ou sintomas de insuficiência respiratória ou hipervolemia (secção 4.4 do RCM e respetivas secções do FI).

Com base no desequilíbrio de casos de sépsis/choque séptico entre o braço da terlipressina e o braço do placebo em todos os 3 ensaios, no facto de a diferença de risco (DR) de 7 % (IC de 95 % = 3,5, 10,5) no ensaio CONFIRM ser estatisticamente significativa e de a sépsis/choque séptico ser um acontecimento grave e uma potencial complicação fatal para estes doentes (60 % dos doentes com sépsis no ensaio CONFIRM morreram devido ao acontecimento), o PRAC considerou que a sépsis/choque séptico constitui um risco importante identificado da terlipressina que deve ser incluído como reação adversa na informação do medicamento, juntamente com uma advertência aos prescritores e doentes relativamente a estes acontecimentos. Além disso, a informação do medicamento deve incluir instruções para a monitorização diária de qualquer sintoma indicativo de infeção (secções 4.4 e 4.8 do RCM e respetivas secções de FI).

Foram tidos em conta os dados sobre o método alternativo de administração por perfusão intravenosa (IV) contínua. Os titulares das AIM forneceram informações de vários estudos¹ publicados na literatura que investigaram o efeito da perfusão IV contínua de terlipressina na SHR de tipo 1 em vários contextos. O PRAC observou que os dados sobre a segurança e a eficácia da perfusão contínua são limitados, especialmente em estudos que compararam a perfusão contínua com a injeção em bólus. Ainda assim, com base nos estudos revistos da literatura e, especificamente, no maior estudo identificado (Cavallin, 2016), a perfusão intravenosa contínua de terlipressina mostra uma resposta ao tratamento comparável à do bólus intravenoso de terlipressina e taxas mais baixas de acontecimentos adversos. Durante os estudos clínicos, a dose inicial foi de 2 mg/dia. Caso não se observasse nenhuma resposta ao tratamento, a dose podia ser aumentada até um máximo de 12 mg/dia. Com estas dosagens, a taxa de acontecimentos adversos associados ao tratamento continuou baixa. Além disso, a concentração global de terlipressina no sangue foi inferior após perfusão intravenosa em comparação com o bólus. O PRAC observou que os resultados positivos dos estudos levaram à inclusão da perfusão contínua nas diretivas de tratamento clínico (EASL, 2018) e na prática clínica. Note-se que estes resultados também são corroborados pela experiência clínica comunicada pelo grupo de peritos *ad hoc*. Os membros do grupo de peritos *ad hoc* descreveram que a sua experiência clínica corrobora as atuais recomendações posológicas da perfusão IV contínua nas diretivas de tratamento clínico (EASL 2018), bem como as duas atualizações existentes de RCM nacionais relativas à perfusão contínua como alternativa à perfusão em bólus já introduzidas em Itália e na Áustria.

Globalmente, apesar das limitações das evidências, tal como descrito, o PRAC considerou que a perfusão intravenosa contínua de terlipressina melhora o perfil de segurança global numa medida que é clinicamente significativa, sem afetar a eficácia; a dose diária mais baixa de terlipressina e as concentrações plasmáticas mais estáveis associadas à perfusão contínua podem melhorar o perfil de segurança, sem deixar de atingir taxas de resposta semelhantes. O PRAC considerou que a redução observada dos AA graves gerais relacionados com o tratamento (tal como predefinida por Cavallin, 2016) para a perfusão contínua poderia ser extrapolada especificamente para os AAG de doenças respiratórias e a sépsis avaliados na revisão da segurança. No entanto, permanece a incerteza sobre se este método de administração pode reduzir o risco de insuficiência respiratória e sépsis em comparação com a injeção em bólus. À luz dos dados avaliados, o PRAC é da opinião que a informação

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

do medicamento deve ser atualizada para recomendar a perfusão contínua como alternativa à administração em bólus. Além disso, são necessárias recomendações posológicas claras na secção 4.2 do RCM para evitar erros de medicação.

Foi também acordada uma comunicação direta com os profissionais de saúde, juntamente com um plano de comunicação, para informar os profissionais de saúde relevantes sobre as novas recomendações e as medidas de minimização do risco, conforme descrito acima.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm terlipressina indicados para o tratamento de SHR de tipo 1 permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante da avaliação dos dados relacionados com a farmacovigilância dos medicamentos que contêm terlipressina indicados no tratamento da SHR de tipo 1.
- O PRAC considerou a totalidade dos dados, incluindo os dados clínicos do ensaio CONFIRM, os dados agrupados de 3 ensaios (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) e os dados apresentados pelo(s) titular(es) da AIM por escrito. O PRAC também teve em consideração o resultado da consulta com um grupo de peritos *ad hoc*.
- O PRAC concluiu, com base nos dados de eficácia disponíveis (incluindo os dados disponíveis após a autorização de introdução no mercado inicial), que a evidência não levanta dúvidas sérias sobre a eficácia estabelecida no resultado de reversão da SHR de tipo 1, enquanto o benefício a nível da sobrevivência permanece incerto.
- O PRAC concluiu igualmente que o uso de medicamentos que contêm terlipressina para o tratamento da SHR de tipo 1 está associado a um risco aumentado de insuficiência respiratória e a um risco de septicemia/choque séptico. O PRAC observou o potencial efeito aditivo do uso concomitante de albumina e terlipressina, uma vez que a própria albumina está associada a um risco de hipervolemia e de insuficiência respiratória, e que, em geral, foram utilizadas no CONFIRM doses de albumina mais elevadas do que as recomendadas nas orientações clínicas da UE.
- O PRAC recomendou a atualização da informação do medicamento para ter em conta o conhecimento clínico atual sobre a segurança da terlipressina quando utilizada no tratamento da SHR de tipo 1, com a inclusão de advertências e precauções sobre insuficiência respiratória e sépsis/choque séptico. O PRAC recomendou a inclusão, na informação do medicamento, de uma advertência de precaução do uso da albumina quando administrada em conjunto com terlipressina.
- O PRAC considerou que os dados revistos suscitam preocupações sobre o benefício e o risco do tratamento com terlipressina em grupos específicos de doentes, nomeadamente em doentes com disfunção renal avançada (definida como creatinina sérica basal acima de 442µmol/l (5,0 mg/dl)) e doença hepática grave (definida como pontuação ACLF de grau 3 e/ou MELD ≥ 39), uma vez que o uso de terlipressina nestes grupos de doentes está associado a um risco aumentado de mortalidade, redução da eficácia e aumento do risco de acontecimentos adversos, incluindo insuficiência respiratória (especificamente para doentes com pontuação

ACLF de grau 3 e/ou MELD \geq 39). Por conseguinte, o PRAC concluiu que a informação do medicamento deve ser atualizada para indicar que o uso de terlipressina no tratamento da SHR de tipo 1 em doentes com creatinina sérica basal superior a 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) ou pontuação ACLF de grau 3 e/ou MELD \geq 39 deve ser evitado, a menos que os profissionais de saúde considerem que os benefícios do tratamento com terlipressina são superiores aos riscos no doente individual.

- O PRAC teve em consideração evidências adicionais sobre a administração de terlipressina por perfusão IV contínua em alternativa ao método de administração aprovado (injeção em bólus). Globalmente, o PRAC observou que a evidência disponível, embora limitada, é indicativa de que a perfusão contínua melhora o perfil de segurança global da terlipressina numa medida que é clinicamente significativa, mantendo a eficácia. Por conseguinte, como medida de minimização do risco, o PRAC recomendou a inclusão da perfusão intravenosa contínua à informação do medicamento como método de administração alternativo.
- O PRAC também acordou a divulgação de uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde, juntamente com um plano de comunicação, para chamar a atenção para as novas informações e advertências sobre os riscos identificados aditados à informação do medicamento.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm terlipressina indicados no tratamento da SHR de tipo 1 permanece favorável, sob reserva da introdução das alterações acordadas na informação do medicamento.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm terlipressina indicados no tratamento da SHR de tipo 1.

Parecer do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

O CMDh, por conseguinte, considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm terlipressina indicados no tratamento de SHR de tipo 1 permanece favorável, sob reserva de introdução das alterações acima referidas na informação do medicamento.

Por conseguinte, o CMDh recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm terlipressina indicados no tratamento da SHR de tipo 1.