

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Im Rahmen der Beurteilung des regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts (Periodic Safety Update Report Single Assessment, PSUSA), die im Dezember 2021 vom PRAC abgeschlossen wurde (PSUSA/00002905/202104), wurden für Terlipressin-haltige Arzneimittel neue Sicherheitsdaten aus der CONFIRM-Studie (Wong et al., 2021) identifiziert. In dieser Studie wurde trotz einer signifikant erhöhten Wirkung auf die Umkehrung des HRS Typ 1 in der Terlipressin-Gruppe (dem primären Wirksamkeitsendpunkt) an Tag 90 im Vergleich zur Placebo-Gruppe kein Überlebensvorteil beobachtet. Bis Tag 90 trat der Tod bei 101 Patienten (51 %) in der Terlipressin-Gruppe und bei 45 Patienten (45 %) in der Placebo-Gruppe ein. Von den innerhalb von 90 Tagen berichteten Todesfällen starben 11 % der Patienten in der Terlipressin-Gruppe aufgrund von Atemwegserkrankungen, verglichen mit 2 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus waren die Inzidenzen von respiratorischer Insuffizienz und akuter respiratorischer Insuffizienz in der Terlipressin-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (10 % gegenüber 3 % bei respiratorischer Insuffizienz und 4 % gegenüber 2 % bei akuter respiratorischer Insuffizienz). Außerdem wurde ein Ungleichgewicht bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) Sepsis/septischer Schock beobachtet (7 % gegenüber 0 %).

Eine Post-hoc-Analyse der CONFIRM-Studie zeigte in der Untergruppe der Patienten mit einem Kreatininspiegel im Serum von über 5 mg/dl (Ausgangswert) in der Terlipressin-Gruppe ein schlechteres Ergebnis im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Eine eingehendere Untersuchung von Patientengruppen und Risikofaktoren im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Insuffizienz und Tod war daher gerechtfertigt.

Die Gabe von Albumin zur Induktion und Aufrechterhaltung einer Normovolämie bei gleichzeitiger Anwendung von Terlipressin wird gemäß der Leitlinie der Europäischen Lebergesellschaft (European Association for the Study of the Liver – EASL) für die Behandlung von Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose bei Zirrhose-Patienten mit anfänglicher akuter Nierenschädigung (AKI) Stadium >1a empfohlen (EASL, 2018). Dementsprechend wurde Albumin in der CONFIRM-Studie in beiden Studiengruppen als Standardbehandlung angewendet. Ausgehend von den Ergebnissen der CONFIRM-Studie wurde die Hypothese aufgestellt, dass die beobachtete hohe Inzidenz von Funktionsstörungen der Atemwege auf eine potenzielle pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Albumin und Terlipressin zurückzuführen sein könnte. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der kombinierten Anwendung von Albumin und Terlipressin erforderte daher weitere Untersuchungen.

In der EU-Produktinformation wird die Bolusgabe von Terlipressin empfohlen, und die Bolusgabe wurde auch in der CONFIRM-Studie verwendet. Eine Studie von Cavallin et al. (2016) deutete darauf hin, dass die Dauerinfusion von Terlipressin mit einem besseren Sicherheitsprofil als die Bolusgabe verbunden ist, wodurch hohe Spitzenplasmakonzentrationen von Terlipressin vermieden werden und somit eine mögliche Verringerung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, einschließlich Volumenüberlastung und respiratorischer Insuffizienz, erzielt wird. Eine weitere Untersuchung der Evidenz war gerechtfertigt, um zu klären, ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Terlipressin im Anwendungsgebiet HRS durch eine Aktualisierung der empfohlenen Dosierung verbessert werden könnte.

Im Zusammenhang mit der oben genannten PSUSA war der PRAC der Auffassung, dass für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Terlipressin bei HRS eine gründliche Überprüfung im geeigneten Verfahren erforderlich ist.

Angesichts der oben genannten Bedenken leitete die dänische Arzneimittel-Agentur daher am 22. Dezember 2021 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Terlipressin-haltigen Arzneimitteln zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen

aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen. Der Umfang dieses Verfahrens war auf das Anwendungsgebiet HRS Typ 1 beschränkt.

Der PRAC verabschiedete am 29. September 2022 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Der Nutzen von Terlipressin bei der Behandlung des HRS Typ 1 wird auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien und Metaanalysen, die eine konsistente Wirkung von Terlipressin auf die Umkehrung des HRS Typ 1 im Vergleich zu Placebo und Midodrin/Octreotid zeigen, als erwiesen erachtet. Die neuen Daten aus der CONFIRM-Studie stützten die nachgewiesene Wirksamkeit von Terlipressin bei der Behandlung des HRS Typ 1 im Hinblick auf das Ergebnis der Umkehrung des HRS Typ 1. Darüber hinaus wurden weitere Metaanalysen identifiziert, bei denen ähnliche Wirksamkeitsergebnisse zugunsten von Terlipressin berichtet wurden. Gepoolte Daten aus den Mallinckrodt-Studien (OT-0401, REVERSE und CONFIRM) wiesen jedoch zu keinem Zeitpunkt bis zu 90 Tagen auf statistische Unterschiede beim Überleben zwischen Terlipressin und Placebo hin. Dementsprechend ergab die einzige Metaanalyse, in der CONFIRM enthalten ist, keinen Unterschied beim Überleben zwischen Terlipressin und Placebo. Der PRAC war der Auffassung, dass diese Feststellung Anlass zur Sorge gibt, da das wichtigste Ergebnis für Patienten mit HRS Typ 1 darin besteht, das Zeitfenster für eine Lebertransplantation durch eine Verlängerung des Überlebens zu verlängern. Es besteht jedoch ein gewisses Maß an Unsicherheit bezüglich des Überlebenergebnisses, da sich die Ergebnisse in den überprüften Nachweisen (Studien und Metaanalysen) aufgrund der Heterogenität der Studien und in Abhängigkeit von den spezifischen Auswahlkriterien, die bei den Metaanalysen angewendet wurden, unterscheiden. Einige der kleinsten randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs) weisen auf einen nicht signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Terlipressin hin, während die größten RCTs dies nicht tun. Daher scheint der Überlebensvorteil bei Betrachtung in Verbindung mit und Gewichtung nach den Studiengrößen zu verschwinden.

Bei der Beurteilung der Risikofaktoren für ein reduziertes Ansprechen oder Nicht-Ansprechen auf die Behandlung mit Terlipressin wurde beobachtet, dass die proportionale Wirkung von Terlipressin auf die HRS-Umkehrung bei der Anwendung zur Behandlung von Patienten mit einem sCr-Ausgangswert von mehr als 5 mg/dl verringert zu sein schien. Darüber hinaus wurde in den gepoolten Daten aus den Studien OT-0401, REVERSE und CONFIRM bei Patienten mit einem sCr-Ausgangswert von über 5 mg/dl nach 14 Tagen ein im Vergleich zu Placebo um das 2-Fache erhöhte Sterberisiko festgestellt. In absoluten Werten handelt es sich um einen Unterschied von 27,2 % bei der Mortalität zugunsten der Placebo-Behandlung, weshalb Patienten mit fortgeschrittener Nierendysfunktion mit Kreatininspiegeln über 5 mg/dl in der Studie keinen Nutzen aus der Behandlung mit Terlipressin zogen. Der PRAC erörterte die prognostische Fähigkeit des Schwellenwerts (sCr über 5 mg/dl) zur Vorhersage eines ungünstigen Ergebnisses für den einzelnen Patienten und war der Auffassung, dass Patienten mit HRS Typ 1, die mit Terlipressin behandelt werden, komplex sind und ihre Prognose höchstwahrscheinlich auch von vielen anderen wichtigen prognostischen Faktoren abhängt, wie z. B. Alter, Ursache der Zirrhose (z. B. alkoholisch oder nicht alkoholisch) und Begleiterkrankungen. In ähnlicher Weise wurden in der Post-hoc-Analyse der CONFIRM-Studie von Wong et al. (2022) eine geringere Wirksamkeit und erhöhte Mortalität bei Patienten mit sehr fortgeschrittener Lebererkrankung – definiert als ACLF-Grad 3 – beobachtet. Der PRAC stellte fest, dass es sich hierbei um Post-hoc-Analysen handelt, die mit Vorsicht auszulegen sind. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Behandlungsentscheidungen für einzelne Fälle des HRS Typ 1 im Ermessen des Behandelnden liegen sollten, da diese Patienten in einem fortgeschrittenen Expertenumfeld entsprechend ihren individuellen Umständen behandelt werden. Dies wurde von den Sachverständigen unterstützt, die der PRAC im Rahmen des Verfahrens

konsultiert hatte. Im Einklang mit den Beobachtungen und der Diskussion war der PRAC der Ansicht, dass die geprüften Daten Bedenken hinsichtlich des Nutzens und des Risikos einer Terlipressin-Behandlung bei bestimmten Patientengruppen aufwerfen. Daher war der PRAC der Auffassung, dass ein Warnhinweis zur Vermeidung einer Behandlung mit Terlipressin bei Patienten mit einem sCr-Ausgangswert von über 5 mg/dl und/oder ACLF-Grad 3 in die Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 4.2 und 4.4 und entsprechende Abschnitte zur Packungsbeilage) aufgenommen werden sollte.

Die geprüften Sicherheitsdaten zeigten, dass die Mortalität bis Tag 90 in der CONFIRM-Studie in der Terlipressin-Gruppe höher war als in der Placebo-Gruppe. Tödliche UE im Zusammenhang mit respiratorischer Insuffizienz, Sepsis und septischem Schock wurden in der CONFIRM-Studie bei einem höheren Prozentsatz der Studienteilnehmer in der Terlipressin-Gruppe berichtet; Analysen der gepoolten Studiendaten führten zu ähnlichen Erkenntnissen. Die am häufigsten berichteten respiratorischen UE in der Terlipressin-Gruppe waren respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Lungenödem und Pleuraerguss, und diese Ereignisse wurden in der Terlipressin-Gruppe mit einer höheren Inzidenz als in der Placebo-Gruppe berichtet. Auf der Grundlage der gepoolten Daten aus den drei überprüften Studien stellte der PRAC fest, dass die Inzidenz von respiratorischer Insuffizienz und zugehörigen UE in der Terlipressin-Gruppe deutlich höher war als die geschätzte Inzidenz gemäß dem aktuellen Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, in dem z. B. respiratorische Insuffizienz derzeit mit der Häufigkeit „gelegentlich“ aufgeführt ist. Der PRAC war daher der Auffassung, dass die Häufigkeiten der Nebenwirkungen „respiratorische Insuffizienz“, „Lungenödem“, „Atemstörung“ und „Dyspnoe“ in der Produktinformation aktualisiert werden sollten. Die Überwachung des Auftretens dieser Reaktionen wurde erörtert. Die Experten waren sich einig, dass ein Warnhinweis zur Überwachung einer Hypervolämie gemäß den Protokollen der Behandlungszentren zur entsprechenden Anpassung der Behandlung mit Albumin und Diuretika gerechtfertigt ist, während kein klar definiertes Protokoll oder Instrument identifiziert werden konnte. Die Produktinformationen sollten Formulierungen enthalten, die verschreibende Ärzte und Patienten in Bezug auf die Anforderungen an eine regelmäßige Überwachung während der Behandlung (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Natrium- und Kaliumserumspiegel sowie Flüssigkeitshaushalt) und die besondere Pflege, die bei der Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Lungenerkrankungen erforderlich ist, unterweisen. Darüber hinaus sollten Anweisungen hinzugefügt werden, dass die Terlipressin-Behandlung bei Patienten mit neu aufgetretenen Atembeschwerden oder einer Verschlechterung einer Atemwegserkrankung nicht einzuleiten und die Behandlung abzubrechen ist, wenn die Symptome einer respiratorischen Insuffizienz schwerwiegend sind oder nicht abklingen (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 4.4 und entsprechende(r) Abschnitt(e) der Packungsbeilage).

Außerdem wurden Risikofaktoren für die Entwicklung von respiratorischen Ereignissen beurteilt. Laut einer Post-hoc-Subgruppenauswertung der CONFIRM-Studie wies die Gruppe der Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion, insbesondere Patienten mit einem ACLF-Grad 3 und einem MELD-Score von ≥ 39 , bei der Behandlung mit Terlipressin im Vergleich zu Placebo die größte Risikodifferenz in Bezug auf das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in Verbindung mit respiratorischer Insuffizienz und Hypervolämie auf. Der Mechanismus zwischen stark eingeschränkter Leberfunktion und erhöhter Empfindlichkeit gegenüber durch Terlipressin verursachten Atemwegserkrankungen ist derzeit nicht eindeutig, und der Zusammenhang könnte durch andere Faktoren verzerrt sein. Der PRAC stellte fest, dass es sich hierbei um Post-hoc-Analysen handelt, die mit Vorsicht auszulegen sind. Darüber hinaus wurde – wie auch bei den Schlussfolgerungen bezüglich des reduzierten Nutzens bei diesen Patientenuntergruppen – festgestellt, dass die Behandlungsentscheidungen für einzelne Fälle des HRS Typ 1 im Ermessen des Behandelnden liegen sollten, da diese Patienten in einem fortgeschrittenen Expertenumfeld entsprechend ihren individuellen Umständen behandelt werden. Dies wurde von den Sachverständigen unterstützt, die der PRAC im

Rahmen des Verfahrens konsultiert hatte. Im Einklang mit den Beobachtungen und der Diskussion war der PRAC der Ansicht, dass die überprüften Daten Bedenken hinsichtlich des Risikos im Zusammenhang mit der Terlipressin-Behandlung bei bestimmten Gruppen von Patienten mit HRS Typ 1 aufwerfen, und kam daher zu dem Schluss, dass die Aufnahme eines Warnhinweises in die Produktinformation bezüglich des Zusammenhangs zwischen einem ACLF-Grad 3- und/oder MELD-Score von ≥ 39 und der Entwicklung von respiratorischer Insuffizienz und somit erhöhter Mortalität sinnvoll ist (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 4.4 und entsprechende(r) Abschnitt(e) der Packungsbeilage).

Die modifizierende Rolle von Albumin hinsichtlich der Assoziation von Terlipressin und respiratorischer Insuffizienz wurde ebenfalls erörtert. Bei Patienten mit hohen Albuminspiegeln im Serum wird angenommen, dass sie bei Behandlung mit Terlipressin ein höheres Risiko für respiratorische Insuffizienz haben. In der CONFIRM-Studie wurde vorheriges Albumin in höheren Dosen angewendet als in der EASL-Leitlinie empfohlen und von den im Rahmen der Überprüfung befragten Experten berichtet wird, was möglicherweise zu den vorstehenden Ergebnissen bezüglich der Sicherheit beigetragen hat. Der PRAC war der Auffassung, dass angesichts der berichteten Unterschiede in der Praxis zwischen den USA und der EU und da Albumin Teil der Standardbehandlung ist und die Wirksamkeit von Terlipressin von der Albumininfusion abhängt, keine Maßnahme hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Albumin erforderlich ist. Die Produktinformation von Terlipressin-Produkten ist jedoch zu optimieren, um darauf hinzuweisen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Terlipressin und Humanalbumin Vorsicht geboten ist und im Falle von Anzeichen oder Symptomen von respiratorischer Insuffizienz oder Hypervolämie eine Dosisreduktion von Humanalbumin in Betracht zu ziehen ist (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 4.4 und entsprechende(r) Abschnitt(e) der Packungsbeilage).

Basierend auf dem Ungleichgewicht von Fällen von Sepsis/septischem Schock zwischen der Terlipressin-Gruppe und der Placebo-Gruppe in allen 3 Studien, der Tatsache, dass die Risikodifferenz (RD) von 7 % (95 %-KI = 3,5; 10,5) in der CONFIRM-Studie statistisch signifikant ist und dass Sepsis/septischer Schock ein schwerwiegendes Ereignis und eine potenzielle tödliche Komplikation für diese Patienten darstellt (60 % der Patienten mit Sepsis in der CONFIRM-Studie verstarben an dem Ereignis), betrachtete der PRAC Sepsis/septischen Schock als ein wichtiges identifiziertes Risiko im Zusammenhang mit Terlipressin, das als eine aufgeführte Nebenwirkung zusammen mit einem an Verschreibende und Patienten gerichteten Warnhinweis zu diesen Ereignissen in die Produktinformation aufzunehmen ist. Darüber hinaus sollte die Produktinformation Anweisungen für die tägliche Überwachung auf Symptome, die auf eine Infektion hindeuten, enthalten (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 4.4 und 4.8 und entsprechende Abschnitte der Packungsbeilage).

Die Evidenz für die alternative Art der Anwendung durch intravenöse Dauerinfusion (IV) wurde berücksichtigt. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legten Informationen zu mehreren in der Literatur veröffentlichten Studien¹ vor, in denen die Wirkung einer intravenösen Dauerinfusion von Terlipressin bei HRS Typ 1 in verschiedenen Umgebungen untersucht wurde. Der PRAC stellte fest, dass die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer Dauerinfusion begrenzt sind, insbesondere in Studien, in denen die Dauerinfusion mit der Bolusinjektion verglichen wird. Dennoch zeigt die intravenöse Dauerinfusion von Terlipressin auf der Grundlage der überprüften Studien aus der Literatur und insbesondere der größten identifizierten Studie (Cavallin, 2016) ein Ansprechen auf die Behandlung, das mit dem intravenösen Terlipressin-Bolus vergleichbar ist, und niedrigere Raten unerwünschter Ereignisse. In klinischen Studien betrug die Anfangsdosis 2 mg/Tag. Wenn kein Ansprechen auf die Behandlung beobachtet wurde, konnte die Dosis auf maximal 12 mg/Tag erhöht werden. Bei diesen Dosierungen war die Rate der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse nach wie vor gering. Darüber hinaus war die Gesamtkonzentration von Terlipressin im Blut nach

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

intravenöser Infusion niedriger als nach der Bolusgabe. Der PRAC stellte fest, dass die positiven Ergebnisse der Studien zur Aufnahme der Dauerinfusion in die klinischen Behandlungsleitlinien (EASL, 2018) und die klinische Praxis geführt haben. Zu beachten ist, dass diese Ergebnisse auch durch die von AHEG berichtete klinische Erfahrung gestützt werden. Die AHEG-Experten beschrieben, dass ihre klinischen Erfahrungen die aktuellen Dosierungsempfehlungen der intravenösen Dauerinfusion in den klinischen Behandlungsleitlinien (EASL 2018) sowie den beiden bestehenden nationalen Aktualisierungen (Italien und Österreich) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels bezüglich der Dauerinfusion als Alternative zur Bolusinfusion stützen.

Insgesamt war der PRAC trotz der beschriebenen Einschränkungen in der Evidenz der Auffassung, dass die intravenöse Terlipressin-Dauerinfusion das Gesamtsicherheitsprofil in einem klinisch signifikanten Maße verbessert, während die Wirksamkeit als nicht beeinträchtigt erachtet wird. Die niedrigere tägliche Dosis von Terlipressin in Kombination mit den stabileren Plasmakonzentrationen, die mit einer Dauerinfusion verbunden sind, kann das Sicherheitsprofil verbessern und trotzdem ähnliche Ansprechraten erreichen. Der PRAC war der Auffassung, dass die beobachtete Verringerung der gesamten behandlungsbedingten schweren UE (wie bereits von Cavallin, 2016 definiert) für die Dauerinfusion speziell auf die im Rahmen der Sicherheitsüberprüfung hervorgehobenen SUE Atemwegserkrankungen und Sepsis extrapoliert werden könnte. Es bleibt jedoch unklar, ob diese Art der Anwendung das Risiko für respiratorische Insuffizienz und Sepsis im Vergleich zur Bolusinjektion senken kann. Angesichts der bewerteten Daten ist der PRAC der Ansicht, dass die Produktinformation aktualisiert werden sollte, um eine Dauerinfusion als Alternative zur Bolusanwendung zu empfehlen. Darüber hinaus sind in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels klare Dosierungsempfehlungen erforderlich, um Medikationsfehler zu vermeiden.

Zudem wurden eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal und ein Kommunikationsplan vereinbart, um relevante medizinische Fachkräfte über die oben beschriebenen neuen Empfehlungen und vereinbarten Maßnahmen zur Risikominimierung zu informieren.

In Anbetracht des Vorstehenden ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Terlipressin-haltigen Arzneimitteln, die für die Behandlung des HRS Typ 1 angezeigt sind, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation, weiterhin positiv ist.

Begründung der Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC aufgrund der Bewertung von Pharmakovigilanzdaten für Terlipressin-haltige Arzneimittel, die zur Behandlung des HRS Typ 1 indiziert sind.
- Der PRAC berücksichtigte die Gesamtheit der Daten, einschließlich der klinischen Daten aus der CONFIRM-Studie, der gepoolten Daten aus 3 Studien (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) und der von dem/den Inhaber(n) der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereichten Daten. Der PRAC berücksichtigte auch das Ergebnis der Konsultation einer Ad-hoc-Expertengruppe.
- Der PRAC gelangte auf der Grundlage der verfügbaren Wirksamkeitsdaten (einschließlich der Daten, die seit der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden) zu dem Schluss, dass die Evidenzdaten keine ernsthaften Zweifel an der nachgewiesenen Wirksamkeit bezüglich des Ergebnisses der Umkehrung des HRS Typ 1 aufkommen lassen, während der Überlebensnutzen unklar bleibt.

- Der PRAC gelangte ferner zu dem Schluss, dass die Anwendung Terlipressin-haltiger Arzneimittel zur Behandlung des HRS Typ 1 mit einem erhöhten Risiko für respiratorische Insuffizienz und einem Risiko für Sepsis/septischen Schock verbunden ist. Der PRAC nahm die potenzielle additive Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Albumin und Terlipressin zur Kenntnis, da Albumin selbst mit einem Risiko für Volumenüberlastung und respiratorische Insuffizienz assoziiert ist und insgesamt im Rahmen der CONFIRM-Studie im Vergleich zu den klinischen Leitlinien der EU höhere Albumindosen angewendet wurden.
- Der PRAC empfahl, die Produktinformation zu aktualisieren, um die aktuellen klinischen Erkenntnisse zur Sicherheit von Terlipressin bei der Anwendung zur Behandlung des HRS Typ 1 zu berücksichtigen, indem Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Bezug auf respiratorische Insuffizienz und Sepsis/septischen Schock aufgenommen werden. Der PRAC empfahl außerdem, einen Warnhinweis aufzunehmen, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Albumin und Terlipressin Vorsicht geboten ist.
- Der PRAC war der Ansicht, dass die geprüften Daten Bedenken hinsichtlich des Nutzens und des Risikos einer Behandlung mit Terlipressin bei bestimmten Patientengruppen aufwerfen, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener Nierendysfunktion (definiert anhand eines sCR-Ausgangswerts von über 442 µmol/l (5,0 mg/dl)) und schwerer Lebererkrankung (definiert als ACLF-Grad 3 und/oder MELD-Score \geq 39), da die Anwendung von Terlipressin bei diesen Patientengruppen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität, verringerter Wirksamkeit und einem erhöhten Risiko unerwünschter Ereignisse, darunter respiratorische Insuffizienz, verbunden ist (insbesondere bei Patienten mit ACLF-Grad 3 und/oder MELD-Score \geq 39). Der PRAC gelangte daher zu dem Schluss, dass die Produktinformation aktualisiert und ein Hinweis darauf aufgenommen werden sollte, dass die Anwendung von Terlipressin bei der Behandlung des HRS Typ 1 bei Patienten mit einem sCR-Ausgangswert von mehr als 442 µmol/l (5,0 mg/dl) oder einem ACLF-Grad 3 und/oder MELD-Score von \geq 39 vermieden werden sollte, es sei denn, die Angehörigen der Gesundheitsberufe sind der Auffassung, dass der Nutzen einer Behandlung mit Terlipressin beim einzelnen Patienten gegenüber den Risiken überwiegt.
- Der PRAC berücksichtigte weitere Nachweise bezüglich der Anwendung von Terlipressin über eine intravenöse Dauerinfusion als Alternative zu der zugelassenen Art der Anwendung (Bolusinjektion). Insgesamt stellte der PRAC zwar fest, dass die verfügbaren Daten begrenzt sind, jedoch darauf hinweisen, dass eine Dauerinfusion das allgemeine Sicherheitsprofil von Terlipressin in einem klinisch signifikanten Maße verbessert, während die Wirksamkeit aufrechterhalten wird. Daher empfahl der PRAC als Maßnahme zur Risikominimierung die Aufnahme einer intravenösen Dauerinfusion als alternative Verabreichungsmethode in die Produktinformation.
- Der PRAC einigte sich außerdem auf die Verbreitung einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal und einen Kommunikationsplan, um die neuen Informationen und die Warnhinweise in Bezug auf die identifizierten Risiken, die in die Produktinformation aufgenommen wurden, hervorzuheben.

In Anbetracht des Vorstehenden ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Terlipressin-haltigen Arzneimitteln, die für die Behandlung des HRS Typ 1 indiziert sind, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung zur Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Terlipressin-haltigen Arzneimitteln aus, die für die Behandlung des HRS Typ 1 angezeigt sind.

Standpunkt der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Schlussfolgerung

Im Ergebnis erachtet die CMDh das Nutzen-Risiko-Verhältnis Terlipressin-haltiger Arzneimittel, die für die Behandlung des HRS Typ 1 angezeigt sind, vorbehaltlich der oben beschriebenen Änderungen der Produktinformation weiterhin als positiv.

Daher empfiehlt die CMDh die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen Terlipressin-haltiger Arzneimittel, die für die Behandlung des HRS Typ 1 angezeigt sind.