

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

De nouvelles données de sécurité issues de l'essai CONFIRM (Wong et al, 2021) ont été identifiées dans le cadre de la dernière procédure d'évaluation unique du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUSA) (PSUSA/00002905/202104) pour les médicaments contenant de la terlipressine, qui a été finalisée par le PRAC en décembre 2021. Dans cet essai, malgré un effet significativement plus important sur l'inversion du SRH de type 1 dans le groupe terlipressine (le critère d'efficacité principal), aucun bénéfice en termes de survie à J90 n'a été observé par rapport au groupe placebo. À J90, le décès fut constaté chez 101 patients (51 %) du groupe terlipressine et chez 45 patients (45 %) du groupe placebo. Parmi les décès signalés dans les 90 jours, 11 % des patients du groupe terlipressine sont décédés à la suite de troubles respiratoires, contre 2 % des patients du groupe placebo. En outre, la fréquence des insuffisances respiratoires et des insuffisances respiratoires aiguës était plus élevée dans le groupe terlipressine que dans le groupe placebo (10 % contre 3 % pour les insuffisances respiratoires et 4 % contre 2 % pour les insuffisances respiratoires aiguës). Un déséquilibre des événements indésirables graves (EIG) liés à la septicémie/au choc septique a également été observé (7 % contre 0 %).

Une analyse post-hoc de l'essai CONFIRM a révélé que le sous-groupe de patients dont la créatinine sérique de référence était supérieure à 5 mg/dL a obtenu de moins bons résultats dans le groupe terlipressine que dans le groupe placebo. Un examen plus approfondi des groupes de patients et des facteurs de risque associés à un risque accru d'insuffisance respiratoire et de décès était donc justifié.

L'administration d'albumine pour induire et maintenir une normovolémie, associée à l'administration de terlipressine, est recommandée chez les patients cirrhotiques présentant une insuffisance rénale aiguë (IRA) au stade initial >1a, conformément aux directives de la European Association for the Study of the Liver (EASL) pour le traitement des patients atteints de cirrhose décompensée (EASL, 2018). L'albumine a donc été utilisée comme traitement standard dans l'essai CONFIRM dans les deux bras de l'étude. D'après les résultats de l'essai CONFIRM, une hypothèse a été émise selon laquelle l'incidence élevée de dysfonctionnement respiratoire observée pourrait être due à une interaction pharmacodynamique potentielle entre l'albumine et la terlipressine. Le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée de l'albumine et de la terlipressine nécessitait donc un examen plus approfondi.

Les informations sur le produit dans l'UE recommandent l'administration en bolus de terlipressine, et l'administration en bolus a également été utilisée dans l'essai CONFIRM. Une étude menée par Cavallin et al. (2016) a suggéré que la perfusion continue de terlipressine est associée à un meilleur profil de sécurité que l'administration en bolus, évitant ainsi des pics de concentrations plasmatiques élevés de terlipressine, et donc une possible réduction des événements indésirables graves, notamment la surcharge volumique et l'insuffisance respiratoire. Un examen plus approfondi des preuves s'est avéré nécessaire pour déterminer si le rapport bénéfice/risque de la terlipressine dans l'indication du SRH pouvait être amélioré par une mise à jour de la posologie recommandée.

Dans le contexte de la PSUSA ci-dessus, le PRAC a estimé qu'un examen approfondi dans le cadre de la procédure appropriée est nécessaire pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la terlipressine dans le SRH.

Le 22 décembre 2021, compte tenu des préoccupations susmentionnées, l'Agence danoise des médicaments a donc déclenché une procédure de saisine, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, résultant des données de pharmacovigilance, et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la terlipressine et d'émettre une recommandation sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché concernées. Le champ d'application de cette procédure était limité à l'indication du SRH de type 1.

Le PRAC a adopté une recommandation le 29 septembre 2022, qui a ensuite été examinée par le CMDh, conformément à l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le bénéfice de la terlipressine dans le traitement du SRH de type 1 est considéré comme établi sur la base des preuves issues d'essais cliniques et d'une méta-analyse montrant un effet cohérent de la terlipressine sur l'inversion du SRH de type 1 par rapport au placebo et à la midodrine/octréotide. Les nouvelles données de l'essai CONFIRM ont confirmé l'efficacité établie de la terlipressine dans le traitement du SRH de type 1 sur le résultat de l'inversion du SRH de type 1. En outre, d'autres méta-analyses ont été identifiées, avec des résultats d'efficacité similaires rapportés en faveur de la terlipressine. Cependant, les données regroupées issues des études de Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE et CONFIRM) n'ont indiqué aucune différence statistique en termes de survie entre la terlipressine et le placebo à un quelconque moment jusqu'à 90 jours. En conséquence, la seule méta-analyse dans laquelle CONFIRM est inclus n'a pas révélé de différence de survie entre la terlipressine et le placebo. Le PRAC a considéré que ce résultat est préoccupant, étant donné que le résultat le plus pertinent pour les patients atteints de SRH de type 1 est de prolonger la fenêtre d'opportunité d'une greffe de foie grâce à un allongement du temps de survie. Toutefois, il existe un certain degré d'incertitude concernant le résultat en matière de survie, étant donné que les résultats diffèrent entre les preuves (essais et méta-analyse) examinées, en raison de l'hétérogénéité des études et en fonction des critères de sélection spécifiques appliqués dans les méta-analyses. Quelques-uns des essais contrôlés randomisés (ECR) de plus petite envergure menés indiquent un bénéfice non significatif en termes de survie en faveur de la terlipressine, contrairement aux ECR de plus grande envergure. Par conséquent, lorsqu'ils sont combinés et pondérés en fonction de la taille des études, le bénéfice en termes de survie semble disparaître.

Lors de l'évaluation des facteurs de risque d'une réponse réduite ou d'une non-réponse au traitement par la terlipressine, il a été observé que l'effet proportionnel de la terlipressine sur l'inversion du SRH semblait réduit lorsqu'elle était utilisée pour traiter des patients dont la créatinine sérique de référence était supérieure à 5 mg/dl. En outre, dans les données regroupées issues des études OT-0401, REVERSE, CONFIRM, les patients dont la créatinine sérique de référence était supérieure à 5 mg/dl présentaient un risque de décès deux fois plus élevé que dans le groupe placebo après 14 jours. Dans les mesures absolues, il s'agit d'une différence de 27,2 % en termes de mortalité en faveur du traitement par placebo. Par conséquent, les patients présentant une insuffisance rénale avancée avec des taux de créatinine supérieurs à 5 mg/dl n'ont pas bénéficié dans l'étude d'un traitement par la terlipressine. Le PRAC a discuté de la capacité pronostique du seuil (sCr supérieure à 5 mg/dl) à prédire une issue défavorable pour chaque patient et a considéré que les patients atteints de SRH de type 1 traités par la terlipressine sont complexes et que leur pronostic dépendra très probablement aussi de nombreux autres facteurs pronostiques importants, notamment l'âge, la cause de la cirrhose (par exemple, alcoolique ou non alcoolique) et les comorbidités. De même, d'après l'analyse post-hoc de l'essai CONFIRM réalisée par Wong et al. (2022), une efficacité réduite et une mortalité accrue ont été observées chez des patients atteints d'une maladie hépatique très avancée définie comme un ACLF grade 3. Le PRAC a noté qu'il s'agit d'analyses post-hoc qui doivent être interprétées avec prudence. En outre, il a été noté que les décisions de traitement pour des cas individuels de SRH de type 1 doivent être laissées à la discrétion du clinicien, car ces patients sont traités en fonction de leur situation individuelle dans un cadre d'expertise avancée. Cela a été confirmé par les experts consultés par le PRAC au cours de la procédure. Conformément aux observations et à la discussion, le PRAC a estimé que les données examinées soulèvent des inquiétudes quant au bénéfice et au risque du traitement par la terlipressine dans des groupes spécifiques de patients et, par conséquent, le PRAC a

considéré qu'une mise en garde visant à éviter le traitement par la terlipressine chez les patients présentant des taux de sCr de référence supérieurs à 5 mg/dl et/ou un ACLF grade 3 devait être incluse dans les informations sur le produit (rubriques 4.2 et 4.4 du RCP et rubriques correspondantes de la notice).

Les données de sécurité évaluées ont révélé que la mortalité jusqu'à J90 était plus élevée dans le groupe terlipressine que dans le groupe placebo dans l'essai CONFIRM. Des EI mortels associés à une insuffisance respiratoire, une septicémie et un choc septique ont été signalés chez un pourcentage plus élevé de sujets du groupe terlipressine dans l'étude CONFIRM; les analyses des données regroupées de l'étude ont révélé des résultats similaires. Les EI respiratoires les plus fréquemment rapportés dans le groupe terlipressine étaient l'insuffisance respiratoire, la dyspnée, l'œdème pulmonaire et l'épanchement pleural, et ces événements ont été rapportés à une incidence plus élevée dans le groupe terlipressine que dans le groupe placebo. Sur la base des données regroupées issues des 3 essais examinés, le PRAC a observé que l'incidence de l'insuffisance respiratoire et des effets indésirables associés dans le groupe terlipressine était nettement supérieure à l'incidence estimée selon la rubrique 4.8 actuelle du RCP, où, par exemple, l'insuffisance respiratoire est actuellement répertoriée comme étant peu fréquente. Le PRAC a donc estimé que les fréquences des effets indésirables «insuffisance respiratoire», «œdème pulmonaire», «détresse respiratoire», «dyspnée» doivent être mises à jour dans les informations sur le produit. La surveillance de la survenue de ces réactions a fait l'objet de discussions. Les experts ont convenu qu'une mise en garde relative à la surveillance de la surcharge liquidienne est justifiée conformément aux protocoles des centres de traitement adaptant le traitement à l'albumine et aux diurétiques en conséquence, alors qu'aucun protocole ou outil clairement défini n'a pu être identifié. Les informations sur le produit doivent inclure une formulation indiquant aux prescripteurs et aux patients les exigences de surveillance régulière à prendre en considération pendant le traitement (pression artérielle, fréquence cardiaque, saturation en oxygène, taux sériques de sodium et de potassium, ainsi que l'équilibre hydrique) et les soins particuliers requis dans la prise en charge des patients atteints de maladies cardiovasculaires ou pulmonaires. En outre, il convient d'ajouter des instructions indiquant de ne pas commencer le traitement par la terlipressine chez les patients présentant une nouvelle apparition de difficultés respiratoires ou une aggravation d'une maladie respiratoire et d'interrompre le traitement si les symptômes d'insuffisance respiratoire sont graves ou ne disparaissent pas [rubrique 4.4 du RCP et rubrique(s) de la notice correspondante(s)].

Les facteurs de risque de développement d'événements respiratoires ont également été évalués. Selon une analyse de sous-groupe post hoc de l'essai CONFIRM, le groupe de patients présentant une réduction sévère de la fonction hépatique, en particulier les patients présentant un ACLF grade 3 et un score MELD \geq 39, présentait la plus grande différence de risque de développer une insuffisance respiratoire et des EIG liés à une surcharge liquidienne lorsqu'ils étaient traités par terlipressine par rapport au placebo. Le mécanisme entre une fonction hépatique sévèrement réduite et une sensibilité accrue aux troubles respiratoires induits par la terlipressine n'est pas clair à l'heure actuelle, et l'association pourrait être confondue avec d'autres facteurs. Le PRAC a noté qu'il s'agit d'une analyse post-hoc qui doit être interprétée avec prudence. En outre, et à l'instar des conclusions relatives à la réduction des bénéfices dans ces sous-groupes de patients, il a été noté que les décisions de traitement pour des cas individuels de SRH de type 1 doivent être laissées à la discrétion du clinicien, étant donné que ces patients sont traités en fonction de leur situation individuelle dans un cadre d'expertise avancée. Cela a été confirmé par les experts consultés par le PRAC au cours de la procédure. Conformément aux observations et à la discussion, le PRAC a estimé que les données examinées soulèvent des inquiétudes quant au risque associé au traitement par la terlipressine dans des groupes spécifiques de patients atteints de SRH de type 1, et a donc conclu qu'il était utile d'inclure une mise en garde dans les informations sur le produit concernant l'association entre l'ACLF

grade 3 et/ou le score MELD \geq 39 et le développement d'une insuffisance respiratoire et donc d'une mortalité accrue [rubrique 4.4 du RCP et rubrique(s) de la notice correspondante(s)].

Le rôle modificateur de l'albumine dans l'association terlipressine-insuffisance respiratoire a également été discuté. Les patients présentant des taux élevés d'albumine sérique sont présumés présenter un risque plus élevé d'insuffisance respiratoire lorsqu'ils sont traités par la terlipressine. Dans l'essai CONFIRM, l'albumine a été utilisée à des doses plus élevées que celles recommandées par les directives de l'EASL et indiquées par les experts consultés lors de l'évaluation, ce qui pourrait avoir contribué aux résultats de sécurité susmentionnés. Le PRAC a estimé qu'étant donné les différences dans les pratiques rapportées entre les États-Unis et l'UE et étant donné que l'albumine fait partie des soins standards et que l'efficacité de la terlipressine dépend de la perfusion d'albumine, aucune mesure n'est jugée nécessaire en ce qui concerne l'utilisation concomitante d'albumine. Il est toutefois pertinent de renforcer les informations sur le produit des produits contenant de la terlipressine afin de recommander la prudence lorsque la terlipressine est administrée en association avec de l'albumine humaine et d'envisager une réduction de la dose d'albumine humaine en cas de signes ou de symptômes d'insuffisance respiratoire ou de surcharge liquidienne [rubrique 4.4 du RCP et rubrique(s) de la notice correspondante(s)].

Compte tenu du déséquilibre des cas de septicémie/choc septique entre le groupe terlipressine et le groupe placebo dans les trois essais, du fait que la différence de risque (RD) de 7 % (IC à 95 % = 3,5, 10,5) dans l'essai CONFIRM est statistiquement significative et que la septicémie/choc septique est un événement grave et une complication potentiellement mortelle pour ces patients (60 % des patients atteints de septicémie dans l'essai CONFIRM sont décédés de cet événement), le PRAC a considéré la septicémie/choc septique comme un risque important identifié de la terlipressine qui doit être ajouté aux informations sur le produit en tant qu'effet indésirable répertorié avec une mise en garde adressée aux prescripteurs et aux patients sur ces événements. En outre, les informations sur le produit doivent inclure des instructions pour la surveillance quotidienne de tout symptôme suggérant une infection (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP et rubriques de la notice correspondante).

Les données probantes sur l'autre méthode d'administration par perfusion intraveineuse (IV) continue ont été prises en considération. Les TMM ont fourni des informations relatives à plusieurs études¹ publiées dans la littérature et portant sur l'effet de la perfusion continue de terlipressine en intraveineuse dans le SRH de type 1 dans différents contextes. Le PRAC a noté que les données sur la sécurité et l'efficacité de la perfusion continue sont limitées, en particulier dans les études comparant la perfusion continue à l'injection en bolus. Malgré tout, sur la base des études examinées issues de la littérature, et plus particulièrement de la plus grande étude identifiée (Cavalline, 2016), la perfusion intraveineuse continue de terlipressine montre une réponse au traitement comparable au bolus intraveineux de terlipressine et des taux d'événements indésirables plus faibles. Au cours des études cliniques, la dose initiale était de 2 mg/jour. Si aucune réponse au traitement n'était observée, la dose pouvait être augmentée jusqu'à un maximum de 12 mg/jour. Avec ces dosages, le taux d'événements indésirables liés au traitement est resté faible. En outre, la concentration globale de terlipressine dans le sang était inférieure après la perfusion intraveineuse par rapport au bolus. Le PRAC a noté que les résultats positifs des études ont conduit à l'inclusion de la perfusion continue dans les directives de pratiques cliniques (EASL, 2018) et dans la pratique clinique. Il est à noter que ces résultats sont également étayés par l'expérience clinique rapportée par le groupe d'experts ad hoc. Les experts du groupe d'experts ad hoc ont indiqué que leur expérience clinique soutient les recommandations posologiques actuelles de la perfusion IV continue figurant dans les directives de pratique clinique (EASL 2018), ainsi que les deux mises à jour nationales du RCP concernant la perfusion continue en tant qu'alternative à la perfusion en bolus déjà réalisées en Italie et en Autriche.

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

Dans l'ensemble, malgré les limites des données probantes telles que décrites, le PRAC a estimé que la perfusion IV continue de terlipressine améliore le profil de sécurité global dans une mesure cliniquement significative, tandis que l'efficacité n'est pas considérée comme affectée; la dose quotidienne plus faible de terlipressine combinée à des concentrations plasmatiques plus stables associées à une perfusion continue peut améliorer le profil de sécurité tout en atteignant des taux de réponse similaires. Le PRAC a estimé que la réduction observée de l'ensemble des EI graves liés au traitement (tels que prédéfinis par Cavalline, 2016) pour la perfusion continue pouvait être extrapolée spécifiquement aux EIG de troubles respiratoires et de septicémie concernés dans l'examen de sécurité. Toutefois, l'incertitude demeure quant à savoir si ce mode d'administration peut réduire le risque d'insuffisance respiratoire et de septicémie par rapport à l'injection en bolus. À la lumière des données évaluées, le PRAC est d'avis que les informations sur le produit doivent être mises à jour afin de recommander la perfusion continue comme alternative à l'administration en bolus. En outre, des recommandations claires sur la posologie sont justifiées dans la rubrique 4.2 du RCP afin d'éviter les erreurs médicamenteuses.

Une communication directe avec les professionnels de santé a également été convenue, ainsi qu'un plan de communication, afin d'informer les professionnels de santé concernés des nouvelles recommandations et des mesures de minimisation des risques convenues, comme décrit ci-dessus.

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la terlipressine indiqués pour le traitement du SRH de type 1 reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de l'évaluation des données relatives à la pharmacovigilance pour les médicaments contenant de la terlipressine indiqués dans le traitement du SRH de type 1.
- Le PRAC a examiné la totalité des données, y compris les données cliniques issues de l'essai CONFIRM, les données regroupées de trois essais (OT-0401, REVERSE, CONFIRM), et les données soumises par écrit par le(s) titulaire(s) de l'AMM. Le PRAC a également examiné les résultats de la consultation d'un groupe d'experts ad hoc.
- Le PRAC a conclu, sur la base des données d'efficacité disponibles (y compris les données devenues disponibles depuis l'autorisation de mise sur le marché initiale), que les éléments de preuve ne soulèvent pas de doutes sérieux quant à l'efficacité établie sur le résultat de l'inversion du SRH de type 1, alors que le bénéfice en termes de survie reste incertain.
- Le PRAC a également conclu que l'utilisation de médicaments contenant de la terlipressine pour le traitement du SRH de type 1 est associée à un risque accru d'insuffisance respiratoire et à un risque de septicémie/choc septique. Le PRAC a pris note de l'effet additif potentiel de l'utilisation concomitante d'albumine et de terlipressine, étant donné que l'albumine elle-même est associée à un risque de surcharge volumique et d'insuffisance respiratoire, et que des doses d'albumine globalement plus élevées ont été utilisées dans CONFIRM par rapport aux directives cliniques de l'UE.
- Le PRAC a recommandé que les informations sur le produit soient mises à jour afin de prendre en considération les connaissances cliniques actuelles sur la sécurité de la terlipressine lorsqu'elle est utilisée dans le traitement du SRH de type 1 avec des mises en garde et des

précautions concernant l'insuffisance respiratoire et la septicémie/choc septique. Le PRAC a également recommandé d'inclure dans les informations sur le produit une mise en garde relative à l'utilisation de l'albumine lorsqu'elle est administrée avec de la terlipressine.

- Le PRAC a estimé que les données examinées soulèvent des inquiétudes quant au bénéfice et au risque du traitement par la terlipressine dans des groupes spécifiques de patients, à savoir chez les patients présentant une insuffisance rénale avancée [définie par une sCR de référence supérieure à 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)] et une maladie hépatique grave (définie comme ACLF grade 3 et/ou score MELD ≥ 39), étant donné que l'utilisation de terlipressine dans ces groupes de patients est associée à un risque accru de mortalité, une efficacité réduite et un risque accru d'événements indésirables, y compris une insuffisance respiratoire (spécifiquement pour les patients présentant un ACLF grade 3 et/ou un score MELD ≥ 39). Le PRAC a donc conclu que les informations sur le produit doivent être mises à jour pour indiquer que l'utilisation de la terlipressine dans le traitement du SRH de type 1 chez les patients présentant une sCR de référence supérieure à 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) ou un ACLF grade 3 et/ou un score MELD ≥ 39 doit être évitée, à moins que les professionnels de santé considèrent que les bénéfices du traitement par la terlipressine l'emportent sur les risques chez chaque patient.
- Le PRAC a examiné d'autres preuves concernant l'administration de la terlipressine par perfusion intraveineuse continue, en remplacement du mode d'administration approuvé (injection en bolus). Dans l'ensemble, bien que le PRAC ait noté que les preuves disponibles sont limitées, cela indique néanmoins que la perfusion continue améliore le profil de sécurité global de la terlipressine dans une mesure cliniquement significative, tandis que l'efficacité est maintenue. Par conséquent, en tant que mesure de minimisation des risques, le PRAC a recommandé l'ajout d'une perfusion IV continue aux informations sur le produit, en tant que méthode d'administration alternative.
- Le PRAC a également approuvé la diffusion d'une communication directe aux professionnels de santé, ainsi que d'un plan de communication, afin de mettre en évidence les nouvelles informations et les mises en garde relatives aux risques identifiés ajoutées aux informations sur le produit.

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la terlipressine indiqués dans le traitement du SRH de type 1 reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

En conséquence, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la terlipressine indiqués dans le traitement du SRH de type 1.

Position du CMDh

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Conclusion générale

Par conséquent, le CMDh considère que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la terlipressine indiqués dans le traitement du SRH de type 1 reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Le CMDh recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la terlipressine indiqués dans le traitement du SRH de type 1.