

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Нови данни за безопасността от изпитването CONFIRM (Wong et al, 2021) са идентифицирани в последната процедура на периодичен актуализиран доклад за безопасност (PSUSA) (PSUSA/00002905/202104) за лекарствени продукти, съдържащи терлипесин, която е приключена от PRAC през декември 2021 г. В това изпитване, въпреки значително увеличаване на ефекта върху обръщането хода на HRS от тип 1 в групата на терлипесин (първичната крайна точка за ефикасност), не е наблюдавана полза за преживяемостта на ден 90 в сравнение с групата на плацебо. До ден 90 смърт настъпва при 101 пациенти (51 %) в групата на терлипесин и при 45 пациенти (45 %) в групата на плацебо. От смъртните случаи, съобщени в рамките на 90 дни, 11 % от пациентите в групата на терлипесин умират поради респираторни нарушения в сравнение с 2 % от пациентите в групата на плацебо. Освен това случаите на дихателна недостатъчност и остра дихателна недостатъчност са по-високи в групата на терлипесин, отколкото в групата на плацебо (10 % спрямо 3 % за дихателна недостатъчност и 4 % спрямо 2 % за остра дихателна недостатъчност). Наблюдаван е също дисбаланс при сериозни нежелани събития (СНС) на сепсис/септичен шок (7 % спрямо 0 %).

Последващият анализ на изпитването CONFIRM показва влошен резултат в рамото на терлипесин в сравнение с рамото на плацебо в подгрупата на пациенти с изходно серумно ниво на креатинин над 5 mg/dl. Поради това е оправдано допълнително изследване на групите пациенти и рисковите фактори, свързани с повишен риск от дихателна недостатъчност и смърт.

Прилагането на албумин за предизвикване и поддържане на нормоволемия, когато се прилага едновременно с терлипесин, се препоръчва при пациенти с цироза с първоначален стадий на остро бъбречно увреждане (AKI) > 1a, съгласно насоките на Европейската асоциация за проучване на черния дроб (EASL) за лечение на пациенти с декомпенсирана цироза (EASL, 2018 г.). Съобразно с това албуминът се използва като стандартно лечение в изпитването CONFIRM в двете рамена на проучването. От резултатите от изпитването CONFIRM се открива хипотеза, че наблюдаваната висока честота на дихателна дисфункция може да се дължи на потенциално фармакодинамично взаимодействие между албумин и терлипесин. Поради това е необходимо допълнително проучване на съотношението полза/риск за комбинираната употреба на албумин и терлипесин.

Информацията за продукта в ЕС препоръчва приложение с болус на терлипесин, а приложение с болус също е използвано в изпитването CONFIRM. В проучване на Cavallin et al. (2016) се предполага, че непрекъснатото вливане на терлипесин е свързано с по-добър профил на безопасност от приложение с болус, като по този начин се избягват високи пикови плазмени концентрации на терлипесин и следователно е възможно намаляване на сериозните нежелани събития, включително претоварване с обем и дихателна недостатъчност. Обосновано е допълнително изследване на доказателствата, за да се изясни дали съотношението полза/риск на терлипесин при показанието за HRS може да се подобри чрез актуализация на препоръчителната дозировка.

В контекста на горепосочената PSUSA, PRAC счита, че е необходим задълбочен преглед на подходящата процедура за оценка на съотношението полза/риск на терлипесин при HRS.

Поради това на 22 декември 2021 г. с оглед на горепосочените опасения Датската агенция по лекарствата образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за проследяване на лекарствената безопасност и поиска от PRAC да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи терлипесин, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени. Обхватът на тази процедура е ограничен до показанието при HRS от тип 1.

На 29 септември 2022 г. PRAC прие препоръка, която след това беше разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Ползата от терлипесин при лечението на HRS от тип 1 се счита за установена въз основа на доказателства от клинични изпитвания и метаанализ, показващи последователен ефект на терлипесин върху възстановяване на HRS от тип 1 в сравнение с плацебо и мидодрин/октреотид. Новите данни от изпитването CONFIRM подкрепят установената ефикасност на терлипесин при лечението на HRS от тип 1 относно резултата от обръщането на хода на HRS от тип 1. В допълнение са идентифицирани други метаанализи, за които са съобщени сходни резултати за ефикасност в полза на терлипесин. Въпреки това обобщените данни от проучванията на Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE и CONFIRM) не показват статистически разлики в преживяемостта между терлипесин и плацебо във всяка времева точка до 90 дни. Съответно единичният метаанализ, в който е включена CONFIRM, не установява разлика в преживяемостта между терлипесин и плацебо. PRAC счита, че тази констатация представлява опасение, тъй като най-подходящият резултат за пациенти с HRS от тип 1 е удължаване на периода на възможност за чернодробна трансплантация чрез увеличаване на преживяемостта. Въпреки това има известна степен на несигурност по отношение на резултата за преживяемостта, тъй като резултатите се различават между прегледаните доказателства (изпитвания и метаанализ) поради хетерогенността на проучванията и в зависимост от конкретните критерии за подбор, прилагани в метаанализите. В няколко от най-малките проведени рандомизирани контролирани изпитвания (RCT) се показва незначителна полза за преживяемостта, която облагодетелства терлипесин, докато в най-големите RCT това не се показва. Следователно, когато се комбинира и претегля според размера на проучването, ползата за преживяемостта изглежда изчезва.

При оценка на рисковите фактори за намалено или неповлияване от лечението с терлипесин се наблюдава, че пропорционалният ефект на терлипесин върху обръщането на хода на HRS изглежда намалява, когато се използва за лечение на пациенти с изходни нива на sCr над 5 mg/dl. Освен това в обобщените данни от проучванията OT-0401, REVERSE, CONFIRM, пациентите с изходни нива на sCr над 5 mg/dl са имали 2-кратно повишен риск от смърт в сравнение с плацебо след 14 дни. При абсолютните мерки разликата в смъртността е 27,2 % в полза на лечението с плацебо и поради това пациентите с напреднала бъбречна дисфункция с нива на креатинин над 5 mg/dl не са имали полза от лечението с терлипесин в проучването. PRAC обсъди прогностичната способност на прага (sCr над 5 mg/dl) да прогнозира неблагоприятен резултат за отделния пациент и счита, че пациентите с HRS от тип 1, лекувани с терлипесин, са сложни и тяхната прогноза най-вероятно ще зависи и от много други важни прогностични фактори, включително възраст, причина за цироза (напр. алкохолна или безалкохолна) и коморбидност. По сходен начин, от post-hoc анализа на проучването CONFIRM на Wong et al (2022), е наблюдавана намалена ефикасност и повишена смъртност при пациенти с много напреднало чернодробно заболяване, определено като ACLF степен 3. PRAC отбелязва, че това са post-hoc анализи, които трябва да се тълкуват внимателно. В допълнение се отбелязва, че решенията за лечение на отделни случаи на HRS от тип 1 трябва да бъдат оставени на преценката на лекаря, тъй като тези пациенти се лекуват в зависимост от индивидуалните им обстоятелства в среда на напреднали експерти. Това е подкрепено от експертите, с които се консултира PRAC по време на процедурата. В съответствие със забележките и обсъждането, PRAC е на мнение, че разгледаните данни повдигат опасения относно съотношението полза/риск от лечението с терлипесин при определени групи пациенти, и поради това PRAC счита, че в информацията за продукта трябва да

бъде включено предупреждение за избягване на лечението с терлипесин при пациенти с изходни нива на sCr над 5 mg/dl и/или ACLF степен 3 (КХП 4.2 и 4.4 и съответните точки за PL).

Оценените данни за безопасност показват, че смъртността до ден 90 е по-голяма в терлипесин в сравнение с рамото на плацебо в изпитването CONFIRM. Фатални НС, свързани с дихателна недостатъчност, сепсис и септичен шок, са съобщени при по-висок процент на участниците в рамото с терлипесин в проучването CONFIRM; анализите на обобщените данни от проучването разкриват подобни находки. Най-често съобщаваните дихателни нежелани събития в рамото с терлипесин са дихателна недостатъчност, диспнея, белодробен оток и плеврален излив и тези събития се съобщават с по-висока честота при терлипесин, отколкото в рамото на плацебо. Въз основа на разгледаните сборни данни от 3-те изпитвания, PRAC отбелязва, че честотата на дихателна недостатъчност и свързаните с нея нежелани събития в рамото с терлипесин е значително по-висока от изчислената честота съгласно настоящата точка 4.8 от КХП, където например дихателната недостатъчност понастоящем е посочена с честота „нечести“. Поради това PRAC счита, че честотата на нежеланите реакции „дихателна недостатъчност“, „белодробен оток“, „респираторен дистрес“, „диспнея“ трябва да бъде актуализирана в информацията за продукта. Обсъдено е наблюдението на появата на тези реакции. Експертите се съгласяват, че е оправдано предупреждение за проследяване на свръхобременяването с течности в съответствие с протоколите на центровете за лечение, които адаптират лечението с албумин и диуретици по съответния начин, като същевременно не може да бъде идентифициран ясно определен протокол или инструмент. Информацията за продукта трябва да включва формулировка, която да инструктира предписващите лекари и пациентите относно изискванията за редовно наблюдение, което да се взема предвид по време на лечението (кръвно налягане, сърдечна честота, насищане с кислород, серумни нива на натрий и калий, както и баланс на течностите), и особено внимание, необходимо за лечението на пациенти със сърдечносъдови или белодробни заболявания. Освен това трябва да се добавят инструкции, за да не се започва лечение с терлипесин при пациенти с нова поява на затруднено дишане или влошаване на респираторното заболяване и да се преустанови лечението, ако симптомите на дихателна недостатъчност са тежки или не отзвучават (КХП 4.4 и съответната(ите) точка(и) на листовката).

Оценени са и рисковите фактори за развитие на респираторни събития. Съгласно post-hoc анализ на подгрупите на изпитването CONFIRM, в групата пациенти с тежка степен на намаление на чернодробната функция, по-специално пациенти с ACLF степен 3 и MELD резултат ≥ 39 , има най-високата разлика по отношение на риска за развитие на дихателна недостатъчност и свързани с претоварване с течности сериозни нежелани реакции, когато се лекуват с терлипесин, в сравнение с плацебо. Механизмът между силно намалената чернодробна функция и повишената чувствителност към респираторни нарушения, причинени от терлипесин, в момента не е ясен и връзката може да бъде обърквана от други фактори. PRAC отбелязва, че това е post-hoc анализ, който трябва да се тълкува внимателно. В допълнение и подобно на заключенията относно намалената полза при тези подгрупи пациенти е отбелязано, че решенията за лечение за отделни случаи на HRS от тип 1 трябва да се оставят на преценката на лекаря, тъй като тези пациенти се лекуват в зависимост от индивидуалните си обстоятелства в среда на напреднали експерти. Това е подкрепено от експертите, с които се консултира PRAC по време на процедурата. В съответствие със забележките и обсъждането, PRAC е на мнение, че разгледаните данни повдигат опасения относно риска, свързан с лечението с терлипесин при специфични групи пациенти с HRS тип 1, и поради това заключава, че има смисъл да се включи предупреждение в информацията за продукта относно връзката между оценка ≥ 39 степен ACLF и/или MELD и развитието на дихателна недостатъчност и по този начин повишената смъртност (КХП 4.4 и съответната(ите) точка(и) на PL).

Обсъжда се също изменящата роля на албумина във връзката между терлипесин и дихателната недостатъчност. Приема се, че пациентите с високи нива на серумен албумин са изложени на по-висок риск от дихателна недостатъчност, когато се лекуват с терлипесин. В изпитването CONFIRM е използвано предварително приложение на албумин в по-големи дози от препоръчаните в насоките на EASL и отколкото е съобщено от експертите, участвали в прегледа, което може да е допринесло за горните констатации относно безопасността. PRAC счита, че, предвид разликите в практиката, докладвана между САЩ и ЕС, и тъй като албуминът е част от стандартната грижа, а ефективността на терлипесин зависи от инфузията на албумин, не са необходими мерки, свързани със съпътстващата употреба на албумин. От значение е обаче да се подобри продуктовата информация на продуктите, съдържащи терлипесин, да се препоръчва повишено внимание, когато терлипесин се прилага заедно с човешки албумин, и да се обмисли намаляване на дозата на човешкия албумин в случай на признаци или симптоми на дихателна недостатъчност или претоварване с течности (КХП 4.4 и съответната(ите) точка(и) в листовката).

Въз основа на дисбаланс на случаите на сепсис/септичен шок между рамото на терлипесин и рамото на плацебо във всичките 3 изпитвания, както и фактът, че рисковата разлика (RD) от 7 % (95 % CI = 3,5, 10,5) в изпитването CONFIRM е статистически значима и че септичният шок е сериозно събитие и потенциално фатално усложнение за тези пациенти (60 % от пациентите със сепсис в изпитването CONFIRM са починали от събитието), PRAC счита, че сепсисът/септичният шок е важен идентифициран риск от терлипесин, който трябва да бъде добавен към информацията за продукта като посочена нежелана реакция заедно с предупреждение за предписващите лекари и пациентите относно тези събития. Освен това информацията за продукта трябва да включва инструкции за ежедневно наблюдение на всички симптоми, предполагащи инфекция (точки 4.4 и 4.8 от КХП и съответните точки от листовката).

Разгледани са доказателствата за алтернативния метод на приложение чрез непрекъснатата интравенозна (IV) инфузия. ПРУ предоставят информация от няколко проучвания¹, публикувани в литературата, в които се изследва ефектът от непрекъснатата IV инфузия на терлипесин при HRS от тип 1 в различни условия. PRAC отбелязва, че данните за безопасността и ефикасността на непрекъснатата инфузия са ограничени, особено в проучванията, при които непрекъснатата инфузия се сравнява с болус инжекция. Въпреки това, въз основа на разгледаните проучвания от литературата и конкретно в най-голямото установено проучване (Cavallin, 2016 г.), непрекъснатата интравенозна инфузия на терлипесин показва повлияване от лечението, сравнимо с интравенозния болус на терлипесин и по-ниските нива на нежелани събития. По време на клиничните проучвания началната доза е 2 mg/ден. Ако не се наблюдава повлияване от лечението, дозата може да се увеличи до максимум 12 mg/ден. При тези дозировки процентът на свързаните с лечението нежелани събития все още е нисък. Освен това общата концентрация на терлипесин в кръвта е по-ниска след интравенозна инфузия в сравнение с болуса. PRAC отбелязва, че положителните резултати от проучванията са довели до включване на непрекъснатата инфузия в насоките за клинично лечение (EASL, 2018 г.) и клиничната практика. Следва да се отбележи, че тези резултати се подкрепят и от клиничния опит, съобщен от ANEG. Експертите на ANEG описват, че клиничният им опит подкрепя настоящите препоръки за дозиране при продължителна интравенозна инфузия в насоките за клинично лечение (EASL 2018 г.), както и двете съществуващи национални актуализации на КХП относно непрекъснатата инфузия като алтернатива на болус инфузия, вече извършени в Италия и Австрия.

Като цяло, въпреки ограниченията на доказателствата, както е посочено, PRAC счита, че продължителната IV инфузия на терлипесин подобрява общия профил на безопасност до степен, която е клинично значима, като ефикасността не се счита за засегната; по-ниската дневна доза на терлипесин, комбинирана с по-стабилни плазмени концентрации, свързани с непрекъснатата

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

инфузия, може да подобри профила на безопасност, като същевременно постига сходни нива на отговор. PRAC счита, че наблюдаваното намаляване на свързаните с лечението тежки нежелани събития (както е предварително определено от Cavallin, 2016 г.) за непрекъснатата инфузия може да бъде екстраполирано конкретно за сериозните нежелани събития (SAE), свързани с респираторни нарушения и сепсис, засегнати в прегледа на безопасността. Въпреки това остава несигурно дали този метод на приложение може да намали риска от дихателна недостатъчност и сепсис в сравнение с болусната инжекция. С оглед на оценените данни, PRAC е на мнение, че информацията за продукта следва да бъде актуализирана, за да се препоръча продължителна инфузия като алтернатива на приложение на болус. В допълнение, в точка 4.2 на КХП са оправдани ясни препоръки за дозиране, за да се избегнат лекарствени грешки.

Също така беше постигнато споразумение за пряка комуникация с медицинските специалисти заедно с план за комуникация, за да се информират съответните медицински специалисти за новите препоръки и съгласуваните мерки за свеждане на риска до минимум, както е описано по-горе.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск на съдържащите терлипесин лекарствени продукти, показани за лечение на HRS тип 1, остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените изменения.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от оценката на данни, свързани с фармакологичната бдителност за лекарствени продукти, съдържащи терлипесин, показани за лечение на HRS от тип 1.
- PRAC разгледа съвкупността от данни, включително клиничните данни от изпитването CONFIRM, обобщените данни за 3 изпитвания (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) и данните, подадени от ПРУ в писмен вид. PRAC разгледа също резултата от консултацията с ad-hoc експертна група.
- Въз основа на наличните данни за ефикасност (включително данни, които са станали налични след първоначалното разрешение за употреба) PRAC заключава, че доказателствата не пораждаат сериозни съмнения относно установената ефикасност за резултата от обратното проявление на HRS от тип 1, като ползата за преживяемостта остава несигурна.
- PRAC също така заключава, че употребата на лекарствените продукти, съдържащи терлипесин, за лечение на HRS тип 1 е свързана с повишен риск от дихателна недостатъчност и риск от сепсис/септичен шок. PRAC отбелязва потенциалния адитивен ефект от съпътстващата употреба на албумин и терлипесин, тъй като самият албумин е свързан с риск от обемно претоварване и дихателна недостатъчност, и като цяло в CONFIRM са използвани по-високи дози албумин в сравнение с клиничните насоки на ЕС.
- PRAC препоръчва информацията за продукта да се актуализира, за да се вземат под внимание настоящите клинични познания относно безопасността на терлипесин, когато се използва за лечение на HRS тип 1, с предупреждения и предпазни мерки по отношение на дихателна недостатъчност и сепсис/септичен шок. PRAC препоръчва също в информацията за продукта да се включи предупреждение за повишено внимание при употреба на албумин при едновременно приложение с терлипесин.

- PRAC е на мнение, че преразгледаните данни поражда опасения относно ползата и риска от лечението с терлипесин при специфични групи пациенти, а именно при пациенти с напреднала бъбречна дисфункция (определена чрез изходни нива на sCR над 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) и тежко чернодробно заболяване (определено като ACLF степен 3 и/или MELD резултат ≥ 39), тъй като употребата на терлипесин при тези групи пациенти е свързана с повишен риск от смъртност, намалена ефикасност и повишен риск от нежелани събития, включително дихателна недостатъчност (специално за пациенти с ACLF степен 3 и/или MELD резултат ≥ 39). По този начин PRAC заключава, че информацията за продукта трябва да бъде актуализирана, за да се посочи, че употребата на терлипесин при лечението на HRS от тип 1 при пациенти с изходни нива на sCR над 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) или ACLF степен 3 и/или MELD оценка ≥ 39 трябва да се избягва, освен ако медицинските специалисти не считат, че ползите от лечението с терлипесин превишават рисковете при конкретния пациент.
- PRAC разгледа допълнителни доказателства относно приложението на терлипесин чрез непрекъснатата IV инфузия, като алтернатива на одобрения метод на приложение (болус инжекция). Като цяло, въпреки че PRAC отбелязва, че наличните доказателства са ограничени, все пак е показателно, че продължителната инфузия подобрява общия профил на безопасност на терлипесин до степен, която е клинично значима, като ефикасността се запазва. Поради това, като мярка за свеждане на риска до минимум, PRAC препоръчва добавянето на непрекъснатата IV инфузия към информацията за продукта като алтернативен метод на приложение.
- PRAC също се съгласи с разпространението на директна комуникация с медицинските специалисти, заедно с план за комуникация, за да се обърне внимание на новата информация и предупрежденията, свързани с идентифицираните рискове, добавени към информацията за продукта.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск на съдържащите терлипесин лекарствени продукти, показани за лечение на HRS тип 1, остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените изменения.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи терлипесин, показани за лечение на HRS от тип 1.

Становище на CMDh

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи терлипесин, показани за лечение на HRS тип 1, остава благоприятно при условията на измененията в продуктовата информация, описани по-горе.

Поради това CMDh препоръчва изменението в условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи терлипесин, показани за лечение на HRS тип 1.