

**II priedas**  
**Mokslinēs īšvados**

## Mokslinės išvados

2021 m. gruodžio mėn. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) užbaigė periodiškai atnaujinimų saugumo protokolų bendro vertinimo (PSUSA) procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra terlipresino, (PSUSA/00002905/202104), kurios metu gauta naujų su saugumu susijusių tyrimo CONFIRM (Wong *et al*, 2021) duomenų. Atliekant šį tyrimą, nepaisant to, kad, lyginant su placebo grupe, terlipresino grupėje buvo nustatytas reikšmingai didesnis poveikis siekiant reversuoti I tipo hepatorenalinį sindromą (toliau – I tipo HRS) (pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis), 90-ą dieną nebuvo nustatyta jokio teigiamo poveikio pacientų išgyvenimo trukmei. Iki 90-os dienos mirė 101 pacientas (51 proc.) terlipresino grupėje ir 45 pacientai (45 proc.) placebo grupėje. Iš per 90 dienų laikotarpį užregistruotų mirties atvejų, 11 proc. terlipresino grupės pacientų ir 2 proc. placebo grupės pacientų mirė dėl kvėpavimo sistemos sutrikimų. Be to, kvėpavimo nepakankamumo ir ūminio kvėpavimo nepakankamumo atvejų skaičiai terlipresino grupėje buvo didesni nei placebo grupėje (10 proc. plg. su 3 proc. kvėpavimo nepakankamumo atvejų ir 4 proc. plg. su 2 proc. ūmaus kvėpavimo nepakankamumo atvejų). Taip pat nustatytas rimtų nepageidaujamų reiškinių – sepsio arba sepsinio šoko – atvejų skaičiaus skirtumas (7 proc. plg. su 0 proc.).

Atlikus tyrimo CONFIRM duomenų *post hoc* analizę, nustatyta, kad pacientų, kurių kreatinino kiekis serume prieš pradėdant gydymą buvo didesnis nei 5 mg/dl, gydymo rezultatai terlipresino atšakoje buvo prastesni, nei placebo atšakoje. Todėl buvo pagrįsta atlikti išsamesnį pacientų grupių ir rizikos veiksnių, susijusių su padidėjusia kvėpavimo nepakankamumo ir mirties rizika, tyrimą.

Pagal Europos kepenų tyrimų asociacijos (EASL) gaires dėl pacientų, kuriems diagnozuota dekompenzuota cirozė, gydymo (EASL, 2018) pacientams, kuriems diagnozuota cirozė ir >1a stadijos pirminis ūminis inkstų pažeidimas (ŪIP), rekomenduojama leisti albuminą normovolemijai sukelti ir išlaikyti ir kartu leisti terlipresiną. Taigi, atliekant tyrimą CONFIRM, albuminas kaip standartinis vaistas buvo naudojamas abiejose tyrimo atšakose. Remiantis tyrimo CONFIRM rezultatais iškelta hipotezė, kad nustatytą didelį kvėpavimo funkcijos sutrikimo atvejų skaičių galėjo lemti galima farmakodinaminė albumino ir terlipresino sąveika. Todėl reikėjo išsamiau ištirti kartu vartojamų albumino ir terlipresino naudos ir rizikos santykį.

ES patvirtintuose preparato informaciniuose dokumentuose terlipresiną rekomenduojama vartoti boliuso forma, tad atliekant tyrimą CONFIRM taip pat buvo atliekamos boliusinės injekcijos. Cavallin *et al* atliktas tyrimas (2016) atskleidė, kad nepertraukiama terlipresino infuzija susijusi su geresnėmis saugumo charakteristikomis nei boliusinė injekcija, nes taip išvengiama didelės pikinės terlipresino koncentracijos plazmoje susidarymo ir dėl to galimai sumažėja rimtų nepageidaujamų reiškinių, įskaitant perkrovą tūriu ir kvėpavimo nepakankamumą. Buvo pagrįsta išsamiau ištirti šiuos duomenis, siekiant išsiaiškinti, ar būtų galima pagerinti pagal HRS indikaciją vartojamo terlipresino naudos ir rizikos santykį, atnaujinant informaciją apie rekomenduojamą dozavimą.

Atsižvelgdamas į pirmiau minėtą PSUSA, PRAC nusprendė, kad būtina pagal atitinkamą procedūrą atlikti išsamią peržiūrą, siekiant įvertinti pagal HRS indikaciją vartojamo terlipresino naudos ir rizikos santykį.

Todėl 2021 m. gruodžio 22 d. Danijos vaistų agentūra, atsižvelgdama į pirmiau minėtus susirūpinimą keliančius klausimus, dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė PRAC įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra terlipresino, naudos ir rizikos santykiui, taip pat pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų panaikinti atitinkamų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, keisti jų sąlygų ar reikėtų palikti juos galioti. Ši procedūra buvo susijusi tik su I tipo HRS indikacija.

2022 m. rugsėjo 29 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

### **PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Terlipresino nauda gydant I tipo HRS laikoma įrodyta remiantis klinikinių tyrimų ir metaanalizės duomenimis, kurie patvirtina nuoseklų terlipresino poveikį siekiant reversuoti I tipo HRS, palyginti su placebo ir midodrino bei oktreetido deriniu. Nauji tyrimo CONFIRM duomenys patvirtino nustatytą terlipresino veiksmingumą gydant I tipo HRS, t. y. siekiant reversuoti I tipo HRS. Be to, nustatytos kitos metaanalizės, kurių rezultatai vertinant šio vaisto veiksmingumą buvo panašūs ir palankūs terlipresinui. Vis dėlto, atlikus bendrą visų bendrovės „Mallinckrodt“ atliktų tyrimų (OT-0401, REVERSE ir CONFIRM) duomenų analizę, nė vienu laiko momentu iki 90-os dienos nenustatyta statistinių išgyvenimo trukmės duomenų skirtumų tarp terlipresino ir placebo grupių. Taigi, atlikus bendrą metaanalizę, į kurią buvo įtrauktas tyrimas CONFIRM, nenustatyta jokio išgyvenimo trukmės skirtumo tarp terlipresino ir placebo grupių. PRAC laikėsi nuomonės, kad ši išvada kelia susirūpinimą, nes svarbiausias tikslas gydant I tipo HRS sergančius pacientus – pailginti vadinamąjį kepenų transplantacijos galimybės lango periodą (angl. *window of opportunity*), pailginant paciento išgyvenimo trukmę. Vis dėlto yra tam tikrų neaiškumų dėl su išgyvenimo trukme susijusių gydymo rezultatų, kadangi, peržiūrėjus turimus duomenis (tyrimus ir metaanalizę), rezultatai šiuo atžvilgiu skiriasi – dėl tyrimų heterogeniškumo ir priklausomai nuo konkrečių atrankos kriterijų, taikytų atliekant metaanalizes. Keli iš mažiausios apimties kontroliuojamų atsitiktinių imčių tyrimų tikrai rodo nereikšmingą terlipresino teigiamą poveikį pacientų išgyvenimo trukmei, tačiau didžiausios apimties kontroliuojami atsitiktinių imčių tyrimai tokio poveikio nepatvirtina. Taigi, kartu vertinant visus tyrimų duomenis ir atsižvelgiant į tų tyrimų dydžius, atrodo, kad to teigiamo poveikio išgyvenimo trukmei nelieka.

Vertinant silpnos atsako į gydymą terlipresinu arba tokio atsako nebuvimo rizikos veiksnius, nustatyta, kad gydant pacientus, kurių pradinė kreatinino koncentracija serume (sCr) didesnė nei 5 mg/dl, terlipresino poveikis siekiant reversuoti HRS yra proporcingai mažesnis. Be to, atlikus bendrą tyrimų OT-0401, REVERSE, CONFIRM duomenų analizę, nustatyta, kad po 14 dienų mirties rizika pacientų, kurių pradinė sCr buvo didesnė nei 5 mg/dl, grupėje buvo 2 kartus didesnė, nei placebo grupėje. Vertinant absoliučiais skaičiais, tai yra gydymui placebo palankus 27,2 proc. mirtingumo rodiklių skirtumas, taigi pacientams, kuriems buvo diagnozuotas pažengusios stadijos inkstų funkcijos sutrikimas ir kurių kreatinino koncentracija viršijo 5 mg/dl, gydymas terlipresinu neturėjo teigiamo poveikio šiame tyrime. PRAC aptarė šios slenkstinės ribos (>5 mg/dl sCr) prognostinę gebą numatyti nepalankius atskirų pacientų gydymo rezultatus ir nusprendė, kad terlipresinu gydomų I tipo HRS sergančių pacientų gydymo rezultatus sunku numatyti ir kad jų prognozės veikiausiai taip pat priklauso nuo daugelio kitų svarbių prognostinių veiksnių, pvz., amžiaus, cirozės priežasties (pvz., ar tai alkoholinė cirozė, ar ne) ir gretutinių ligų. Wong *et al* (2022) atlikus tyrimo CONFIRM *post hoc* analizę, taip pat buvo nustatytas mažesnis gydymo veiksmingumas ir didesnis mirtingumas pacientų, kuriems buvo diagnozuota labai pažengusios stadijos kepenų liga (apibrėžiama kaip 3 laipsnio ūmus kepenų nepakankamumas lėtinio kepenų nepakankamumo fone (angl. *Acute-on-chronic liver failure*, ACLF) (toliau – ŪLKN)), grupėje. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad tai yra *post hoc* analizės, kurių rezultatus reikia vertinti atsargiai. Be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad sprendimus dėl gydymo kiekvienu konkrečiu I tipo HRS atveju turėtų priimti gydantis gydytojas, kadangi šie pacientai gydomi atsižvelgiant į jų individualias aplinkybes ir prižiūrint kelių sričių ekspertams. Ekspertai, su kuriais PRAC konsultavosi procedūros metu, pritarė šiai nuomonei. Atsižvelgdamas į pastabas ir diskusijos rezultatus, PRAC laikėsi nuomonės, kad peržiūrėti duomenys kelia susirūpinimą dėl gydymo terlipresino

naudos ir rizikos konkrečiose pacientų grupėse, todėl PRAC nusprendė, kad į preparato informacinius dokumentus (preparato charakteristikų santraukos 4.2 ir 4.4 skyrius ir atitinkamus pakuotės lapelio skyrius) reikėtų įtraukti įspėjimą apie tai, kad reikėtų vengti terlipresinu gydyti pacientus, kurių pradinė sCr yra didesnė nei 5 mg/dl ir (arba) kuriems diagnozuotas 3 laipsnio ŪLKN.

Įvertinus saugumo duomenis, nustatyta, kad, atliekant tyrimą CONFIRM, iki 90-os dienos pacientų mirtingumas terlipresino atšakoje buvo didesnis nei placebo atšakoje. Atliekant tyrimą CONFIRM, terlipresino atšakoje mirtini nepageidaujami reiškiniai, susiję su kvėpavimo nepakankamumu, sepsiu ir septiniu šoku, buvo nustatyti didesnei procentinei daliai tiriamųjų; atlikus bendras visų tyrimų duomenų analizes, gauti panašūs rezultatai. Dažniausi kvėpavimo sistemos nepageidaujami reiškiniai terlipresino atšakoje buvo kvėpavimo nepakankamumas, dispnėja, plaučių edema ir pleuros efuzija, ir terlipresino atšakoje šių reiškinų atvejų buvo nustatyta daugiau nei placebo atšakoje. Remdamasis bendra minėtų trijų peržiūrėtų tyrimų duomenų analize, PRAC konstatavo, kad terlipresino atšakoje nustatytas kvėpavimo nepakankamumo ir susijusių nepageidaujamų reiškinų atvejų skaičius yra daug didesnis už atvejų skaičių, apytikriai apskaičiuotą pagal informaciją, pateiktą šiuo metu patvirtintos preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje, kuriame nurodyta, kad, pvz., kvėpavimo nepakankamumas yra „nedažnas“ nepageidaujamas reiškinys. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad preparato informaciniuose dokumentuose reikėtų atnaujinti informaciją apie nepageidaujamų reakcijų „kvėpavimo nepakankamumas“, „plaučių edema“, „ūminis kvėpavimo sutrikimas“ ir „dispnėja“ dažnį. Buvo aptartas poreikis stebėti, ar pacientams nepasireiškia šios reakcijos. Ekspertai sutarė, kad būtų pagrįsta į informacinius dokumentus įtraukti įspėjimą dėl būtinybės stebėti, ar pacientams nepasireiškia perkrova skysčiais, vadovaujantis gydymo centrų protokolais, pakoreguojant gydymą albuminu ir diuretikais, kol nebus nustatytas aiškiai apibrėžtas protokolai ar priemonė. Į preparato informacinius dokumentus reikėtų įtraukti vaistus skiriantiems gydytojams ir pacientams skirtą informaciją apie tai, kad gydymo laikotarpiu būtina nuolat stebėti paciento būklę (kraujospūdį, širdies ritmą, deguonies saturaciją, natrio ir kalio kiekį serume, taip pat skysčių balansą) ir kad ypatingą dėmesį reikia skirti tiems pacientams, kuriems diagnozuota širdies ir kraujagyslių sistemos arba plaučių liga. Taip pat į informacinius dokumentus (preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių ir atitinkamą (-us) pakuotės lapelio skyrių (-ius) reikėtų įtraukti nurodymus nepradėti terlipresinu gydyti tu pacientų, kuriems pirmą kartą pasireiškia kvėpavimo sunkumai arba kurių kvėpavimo liga sunkėja, ir nutraukti gydymą, jeigu kvėpavimo nepakankamumo simptomai yra sunkūs arba nepraeina.

Taip pat įvertinti kvėpavimo sistemos reiškinų atsiradimą skatinantys rizikos veiksniai. Remiantis CONFIRM tyrimo pogrupių duomenų *post hoc* analize, terlipresinu gydytų pacientų, kuriems buvo diagnozuoti sunkūs kepenų veiklos sutrikimai, ypač pacientų, kuriems diagnozuotas 3 laipsnio ŪLKN ir kurių kepenų funkcija įvertinta  $\geq 39$  pagal galutinės stadijos kepenų ligos vertinimo modelio (angl. *Model for End-stage Liver Disease*, MELD) skalę, grupėje nustatyta kvėpavimo nepakankamumo ir su perkrova skysčiais susijusių rimtų nepageidaujamų reiškinų rizika labiausiai skyrėsi nuo nustatytos placebo grupėje. Sunkių kepenų veiklos sutrikimų ir padidėjusio imlumo terlipresino sukeliams kvėpavimo sutrikimams sąsają lemiantis mechanizmas kol kas neištirtas, be to, gali būti, kad ši sąsaja yra iškraipyta kitų veiksnių. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad tai yra *post hoc* analizė, kurios rezultatus reikia vertinti atsargiai. Be to, taip pat, kaip išvadose dėl mažesnio teigiamo poveikio šių pogrupių pacientams, buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad sprendimus dėl gydymo kiekvienu konkrečiu I tipo HRS atveju turėtų priimti gydantis gydytojas, kadangi šie pacientai gydomi atsižvelgiant į jų individualias aplinkybes ir prižiūrint kelių sričių ekspertams. Ekspertai, su kuriais PRAC konsultavosi procedūros metu, pritarė šiai nuomonei. Atsižvelgdamas į pastabas ir diskusijos rezultatus, PRAC laikėsi nuomonės, kad peržiūrėti duomenys kelia susirūpinimą dėl rizikos, siejamos su gydymu terlipresinu konkrečiose I tipo HRS sergančių pacientų grupėse, todėl PRAC nusprendė, kad būtų naudinga į preparato informacinius dokumentus (preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių ir atitinkamą (-us) pakuotės lapelio skyrių (-ius)) įtraukti įspėjimą dėl 3 laipsnio ŪLKN ir (arba)  $\geq 39$

balų vertinimo pagal MELD skalę sąsajos su kvėpavimo nepakankamumo atsiradimu, ir didesnio mirtingumo, kurį lemia tą sąsaja.

Taip pat buvo aptartas albumino vaidmuo modifikuojant terlipresino ir kvėpavimo nepakankamumo sąsają. Manoma, kad terlipresinu gydomiems pacientams, kurių serume didelis albumino kiekis, kyla didesnė kvėpavimo nepakankamumo rizika. Atliekant tyrimą CONFIRM, albuminas buvo naudojamas didesnėmis dozėmis, nei rekomenduojama EASL gairėse ir nei nurodė ekspertai, su kuriais konsultuotasi peržiūros procedūros metu, o tai galėjo paskatinti minėtus nepageidaujamus reiškinius. PRAC laikėsi nuomonės, kad, atsižvelgiant į JAV ir ES taikomos praktikos skirtumus ir į tai, kad albuminas naudojamas kaip standartinis vaistas, o terlipresino veiksmingumas priklauso nuo albumino infuzijos, manoma, kad nereikia imtis jokių priemonių, kai tuo pat metu vartojamas albuminas. Vis dėlto, svarbu papildyti vaistinių preparatų su terlipresinu informaciniuose dokumentuose pateiktą informaciją ir rekomenduoti imtis atsargumo priemonių, kai terlipresinas vartojamas kartu su žmogaus albuminu, taip pat apsvarstyti galimybę sumažinti žmogaus albumino dozę, pasireiškus kvėpavimo nepakankamumo arba perkrovos skysčiais požymiams ar simptomams (preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrius ir atitinkamas (-i) pakuotės lapelio skyrius (-iai)).

Atsižvelgdamas į visų 3 tyrimų metu terlipresino ir placebo atšakose nustatytus sepsio ar sepsinio šoko atvejų skirtumus, taip pat į tai, kad tyrimo CONFIRM metu nustatytas 7 proc. rizikos skirtumas (95 proc. PI = 3,5; 10,5) yra statistiškai reikšmingas ir į tai kad sepsis arba sepsinis šokas yra rimtas nepageidaujamas reiškinys ir galima mirtina komplikacija šiems pacientams (60 proc. pacientų, kuriems tyrimo CONFIRM metu buvo išsivystęs sepsis, mirė nuo šio reiškinio), PRAC nusprendė, kad sepsis arba sepsinis šokas yra nustatytas svarbus terlipresino keliamos rizikos aspektas, kurį reikėtų įtraukti į preparato informacinius dokumentus kaip vieną iš nepageidaujamų reakcijų, kartu pateikiant vaistus skiriantiems gydytojams ir pacientams skirtą įspėjimą dėl šių reiškinų. Be to, preparato informaciniuose dokumentuose reikėtų nurodyti, kad būtina kasdien tikrinti, ar pacientui nepasireiškia kokie nors infekciją leidžiantys įtarti simptomai (preparato charakteristikų santraukos 4.4 ir 4.8 skyriai ir atitinkami pakuotės lapelio skyriai).

Buvo apsvarstyti duomenys apie alternatyvų vaistinio preparato vartojimo metodą – nepertraukiamą intraveninę infuziją. Registruotojai pateikė informaciją apie kelis mokslinėje literatūroje paskelbtus tyrimus<sup>1</sup>, kuriuos atliekant buvo tiriama nepertraukiamos intraveninės terlipresino infuzijos poveikis įvairiomis aplinkybėmis gydant I tipo HRS. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad duomenų apie nepertraukiamos infuzijos saugumą ir veiksmingumą – ypač tyrimų, kurių metu infuzija buvo lyginama su boliusine injekcija, duomenų – nėra daug. Vis dėlto, remiantis peržiūrėtais mokslinėje literatūroje paskelbtais tyrimais, ypač nustatyto didžiausios apimties tyrimo (Cavallin, 2016) duomenimis, atliekant nepertraukiamą intraveninę terlipresino infuziją, atsakas į gydymą yra panašus į pasireiškiantį atliekant boliusinę injekciją, tačiau nepageidaujamų reiškinų nustatoma mažiau. Atliekant klinikinius tyrimus, pradinė dozė buvo 2 mg per parą. Nenustačius jokio atsako į gydymą, šią dozę buvo galima padidinti iki ne daugiau kaip 12 mg per parą. Naudojant tokias dozes, su gydymu susijusių nepageidaujamų reiškinų rodiklis vis tiek buvo nedidelis. Be to, bendra terlipresino koncentracija kraujyje po intraveninės infuzijos buvo mažesnė, nei atlikus boliusinę injekciją. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad, atsižvelgiant į šiuos teigiamus tyrimų rezultatus, nepertraukiamą infuziją buvo įtraukta į kliniškes ir kliniškes gydymo gaires (EASL, 2018) ir klinikinę praktiką. Pažymėtina, kad šiuos rezultatus taip pat patvirtina *ad hoc* ekspertų grupės (AHEG) narių nurodyta klinikinė patirtis. AHEG ekspertai, remdamiesi savo klinicine patirtimi, pritaria šiuo metu klinikinėse gydymo gairėse (EASL 2018) pateiktoms rekomendacijoms dėl nepertraukiamos intraveninės infuzijos dozavimo, taip pat jau atnaujintoms dviem nacionaliniu lygmeniu Italijoje ir Austrijoje patvirtintoms preparato charakteristikų santraukoms, į kurias buvo įtraukta informacija apie nepertraukiamą infuziją, kaip boliusinės injekcijos alternatyva.

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

Apskritai, nors pirmiau išdėstyti duomenys turi tam tikrų trūkumų, PRAC laikėsi nuomonės, kad nepertraukiama intraveninė terlipresino infuzija kliniškai reikšmingai pagerina bendras šio vaisto saugumo charakteristikas, nors jo veiksmingumas dėl to nesumažėja; mažesnė terlipresino paros dozė ir stabilė jo koncentracija plazmoje atliekant nepertraukiamą infuziją gali pagerinti šio vaisto saugumo charakteristikas, bet kartu užtikrinti panašius atsako į gydymą rodiklius. PRAC nusprendė, kad nustatytą visų su gydymu susijusių sunkių nepageidaujamų reiškinių (juos iš anksto apibrėžė Cavallin, 2016) atvejų sumažėjimą atliekant nepertraukiamą infuziją galima ekstrapoliuoti saugumo peržiūros metu aptartiems rimtiems nepageidaujamiems reiškiniais – kvėpavimo sutrikimams ir sepsiui. Vis dėlto, tebėra neaišku, ar taikant šį vartojimo metodą, kvėpavimo nepakankamumo ir sepsio rizika būtų mažesnė, nei atliekant boliusinę injekciją. Atsižvelgdamas į įvertintus duomenis, PRAC laikosi nuomonės, kad reikėtų atnaujinti preparato informacinius dokumentus, rekomenduojant taikyti nepertraukiamą infuziją kaip boliusinės injekcijos alternatyvą. Be to, siekiant išvengti gydymo klaidų, preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyriuje reikėtų pateikti aiškias rekomendacijos dėl vaisto dozavimo.

Taip pat sutarta dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams ir komunikacijos plano, kuriais siekiama informuoti atitinkamus sveikatos priežiūros specialistus apie pirmiau nurodytas naujas rekomendacijas ir rizikos mažinimo priemones, dėl kurių buvo sutarta.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad pagal I tipo HRS gydymo indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra terlipresino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

## **Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija**

### Kadangi

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvarstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą, kuri pradėta įvertinus farmakologinio budrumo veiklos duomenis, susijusius su pagal I tipo HRS gydymo indikaciją vartojamais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra terlipresino;
- PRAC apsvarstė visus duomenis, įskaitant tyrimo CONFIRM klinikinius duomenis, taip pat sujungtus trijų tyrimų (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) duomenis ir registruotojo (-ų) raštu pateiktus duomenis. PRAC taip pat apsvarstė konsultacijų su *ad hoc* ekspertų grupe rezultatus;
- remdamasis turimais veiksmingumo duomenimis (įskaitant duomenis, kurie gauti išdavus pirminį registracijos pažymėjimą), PRAC priėjo prie išvados, kad šie duomenys nekelia rimtų abejonių dėl nustatyto šio vaisto veiksmingumo siekiant reversuoti I tipo HRS, tačiau teigiamas poveikis išgyvenimo trukmei tebekelia abejonių;
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra terlipresino, vartojimas gydant I tipo HRS susijęs su didesne kvėpavimo nepakankamumo rizika ir sepsio arba sepsinio šoko rizika. PRAC atkreipė dėmesį į galimą pridėtinį albumino ir terlipresino vartojimo tuo pat metu poveikį, kadangi pats albuminas siejamas su perkrovos tūriu ir kvėpavimo nepakankamumo rizika, o atliekant tyrimą CONFIRM, paprastai pacientams skiriamos albumino dozės buvo didesnės, nei nurodyta su ES klinikinėse gairėse;
- PRAC rekomendavo atnaujinti preparato informacinius dokumentus, atsižvelgiant į šiuo metu turimas klinikinės žinias apie terlipresino saugumą, kai juo gydomas I tipo HRS, ir kartu pateikiant įspėjimus dėl kvėpavimo nepakankamumo ir sepsio ar sepsinio šoko bei informaciją

apie atitinkamas atsargumo priemones. PRAC taip pat rekomendavo į preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimą atsargiai naudoti albumą, kai jis leidžiamas kartu su terlipresinu;

- PRAC laikėsi nuomonės, kad peržiūrėti duomenys kelia susirūpinimą dėl gydymo terlipresinu naudos ir keliamos rizikos konkrečiose pacientų grupėse, t. y. gydant pacientus, kuriems diagnozuotas pažengusios stadijos inkstų funkcijos sutrikimas (kai pradinė sCr didesnė nei 442 μmol/l (5,0 mg/dl)) ir sunki kepenų liga (3 laipsnio ŪLKN ir (arba) ≥39 pagal MELD skalę), kadangi terlipresino vartojimas šiose pacientų grupėse siejamas su didesne mirties rizika, mažesniu veiksmingumu ir didesne nepageidaujamų reiškinių, įskaitant kvėpavimo nepakankamumą, rizika (ypač tiems pacientams, kuriems diagnozuota 3 laipsnio ŪLKN ir (arba) kurių kepenų funkcija įvertinta ≥39 pagal MELD skalę). Taigi, PRAC priėjo prie išvados, kad preparato informacinius dokumentus reikėtų atnaujinti nurodant, kad terlipresinu reikėtų vengti gydyti I tipo HRS sergančius pacientus, kurių pradinė sCr didesnė nei 442 μmol/l (5,0 mg/dl) arba kuriems diagnozuota 3 laipsnio ŪLKN ir (arba) kurių kepenų funkcija įvertinta ≥39 pagal MELD skalę, nebent sveikatos priežiūros specialistai nuspręstų, kad gydymo terlipresinu nauda konkrečiam pacientui yra didesnė už jo keliamą riziką;
- PRAC apsvarstė papildomus duomenis, susijusius su terlipresino vartojimu atliekant nepertraukiamą intraveninę infuziją – alternatyva patvirtintam terlipresino vartojimo metodui (boliusinei injekcijai). Apskritai, nors PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad turima nedaug duomenų, vis dėlto, iš jų matyti, kad, atliekant nepertraukiamą infuziją, kliniškai reikšmingai pagerėja bendros terlipresino saugumo charakteristikos, o jo veiksmingumas išlieka toks pat. Todėl PRAC, kaip rizikos mažinimo priemonę, rekomendavo į preparato informacinius dokumentus įtraukti informaciją apie nepertraukiamą intraveninę infuziją, kaip alternatyvų šio vaisto vartojimo metodą;
- PRAC taip pat sutarė, kad reikia išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams ir įgyvendinti komunikacijos planą, siekiant atkreipti dėmesį į naują informaciją ir įspėjimus, susijusius su nustatyta rizika, kurie įtraukti į preparato informacinius dokumentus.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad pagal I tipo HRS gydymo indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra terlipresino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Todėl komitetas rekomenduoja keisti pagal I tipo HRS gydymo indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra terlipresino, registracijos pažymėjimų sąlygas.

### **CMD(h) sutarimas**

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendroms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

### ***Bendroji išvada***

Dėl minėtų priežasčių CMD(h) laikosi nuomonės, kad pagal I tipo HRS gydymo indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra terlipresino, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti padaryti pirmiau nurodyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CMD(h) rekomenduoja keisti pagal I tipo HRS gydymo indikaciją vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra terlipresino, registracijos pažymėjimų sąlygas.