

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Νέα δεδομένα ασφάλειας από τη δοκιμή CONFIRM (Wong et al, 2021) προσδιορίστηκαν στην τελευταία διαδικασία ενιαίας αξιολόγησης (PSUSA) (PSUSA/00002905/202104) της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη, η οποία ολοκληρώθηκε τον Δεκέμβριο του 2021 από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC). Στη συγκεκριμένη δοκιμή, παρά τη σημαντικά αυξημένη επίδραση στην αντιστροφή του HRS τύπου 1 (ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου 1) στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης (το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας), την ημέρα 90 δεν παρατηρήθηκε όφελος επιβίωσης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Έως την ημέρα 90, θάνατος επήλθε σε 101 ασθενείς (51%) στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης και σε 45 ασθενείς (45%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Από τους θανάτους που αναφέρθηκαν εντός 90 ημερών, το 11% των ασθενών στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης απεβίωσαν λόγω αναπνευστικών διαταραχών σε σύγκριση με το 2% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, τα περιστατικά αναπνευστικής ανεπάρκειας και οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας ήταν υψηλότερα στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (10% έναντι 3% για αναπνευστική ανεπάρκεια και 4% έναντι 2% για οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια). Επίσης, παρατηρήθηκε ανισορροπία στα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (SAE) σήψης/σηπτικής καταπληξίας (7% έναντι 0%).

Η post hoc ανάλυση της δοκιμής CONFIRM κατέδειξε επιδείνωση της έκβασης στο σκέλος της τερλιπρεσσίνης σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου στην υποομάδα ασθενών με επίπεδα κρεατινίνης ορού κατά την έναρξη άνω των 5 mg/dL. Ως εκ τούτου, κρίθηκε αναγκαία η περαιτέρω διερεύνηση των ομάδων ασθενών και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας και θανάτου.

Σε κίρρωτικούς ασθενείς με αρχικού σταδίου οξεία νεφρική βλάβη (AKI) >1a, σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη Μελέτη του Ήπατος (EASL) για τη διαχείριση ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (EASL, 2018), συνιστάται η χορήγηση λευκωματίνης για την επαγωγή και τη διατήρηση της νορμοογκαιμίας σε συνδυασμό με χορήγηση τερλιπρεσσίνης. Η λευκωματίνη χρησιμοποιήθηκε αντίστοιχα ως καθιερωμένη θεραπεία στη δοκιμή CONFIRM και στα δύο σκέλη της μελέτης. Από τα αποτελέσματα της δοκιμής CONFIRM προέκυψε η υπόθεση ότι η παρατηρούμενη υψηλή συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικής δυσλειτουργίας θα μπορούσε να οφείλεται σε δυνητική φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ λευκωματίνης και τερλιπρεσσίνης. Ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνδυασμένης χρήσης λευκωματίνης και τερλιπρεσσίνης απαιτούσε περαιτέρω διερεύνηση.

Στις πληροφορίες προϊόντος της ΕΕ συνιστάται η εφάπαξ χορήγηση τερλιπρεσσίνης, η οποία χρησιμοποιήθηκε και στη δοκιμή CONFIRM. Μια μελέτη των Cavallin et al. (2016) υπέδειξε ότι η συνεχής έγχυση τερλιπρεσσίνης σχετίζεται με καλύτερο προφίλ ασφάλειας από την εφάπαξ χορήγηση, αποφεύγοντας με αυτόν τον τρόπο τις υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις τερλιπρεσσίνης στο πλάσμα και, ως εκ τούτου, με πιθανή μείωση των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της υπερφόρτωσης όγκου και της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Κρίθηκε απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση των δεδομένων προκειμένου να διευκρινιστεί εάν η σχέση οφέλους-κινδύνου της τερλιπρεσσίνης στην ένδειξη κινδύνου για HRS θα μπορούσε να βελτιωθεί μέσω ενημέρωσης της συνιστώμενης δοσολογίας.

Στο πλαίσιο της προαναφερθείσας μελέτης PSUSA, η PRAC έκρινε ότι απαιτείται ενδελεχής επανεξέταση της κατάλληλης διαδικασίας για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της τερλιπρεσσίνης στο HRS.

Ως εκ τούτου, στις 22 Δεκεμβρίου 2021, λαμβάνοντας υπόψη τις ανωτέρω ανησυχίες, ο Δανικός Οργανισμός Φαρμάκων κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν

τερλιπρεσσίνη και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν. Το πεδίο εφαρμογής της εν λόγω διαδικασίας περιορίστηκε στην ένδειξη του HRS τύπου 1.

Η PRAC ενέκρινε μια σύσταση στις 29 Σεπτεμβρίου 2022, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος 1α της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Το όφελος της τερλιπρεσσίνης στη θεραπεία του HRS τύπου 1 θεωρείται τεκμηριωμένο βάσει δεδομένων από κλινικές δοκιμές και μετα-ανάλυση που καταδεικνύουν σταθερή επίδραση της τερλιπρεσσίνης στην αντιστροφή του HRS τύπου 1 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και τη μιδοδρίνη/οκτρεοτιδή. Τα νέα δεδομένα από τη δοκιμή CONFIRM υποστήριξαν την τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα της τερλιπρεσσίνης στη θεραπεία του HRS τύπου 1 σχετικά με την έκβαση της αντιστροφής του HRS τύπου 1. Επιπλέον, εντοπίστηκαν και άλλες μετα-αναλύσεις με παρόμοια συμπεράσματα αποτελεσματικότητας που αναφέρθηκαν υπέρ της τερλιπρεσσίνης. Ωστόσο, συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE και CONFIRM) δεν υπέδειξαν στατιστικές διαφορές στην επιβίωση μεταξύ των ομάδων τερλιπρεσσίνης και εικονικού φαρμάκου σε κανένα χρονικό σημείο έως 90 ημέρες. Ως εκ τούτου, η μοναδική μετα-ανάλυση στην οποία περιλαμβάνεται η δοκιμή CONFIRM δεν εντόπισε καμία διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των ομάδων τερλιπρεσσίνης και εικονικού φαρμάκου. Η PRAC έκρινε ότι το εύρημα αυτό αποτελεί πηγή ανησυχίας, καθώς η πιο σημαντική έκβαση για τους ασθενείς με HRS τύπου 1 είναι η παράταση του χρονικού διαστήματος ευκαιρίας για μεταμόσχευση ήπατος μέσω αύξησης της επιβίωσης. Ωστόσο, υπάρχει κάποιος βαθμός αβεβαιότητας όσον αφορά την έκβαση της επιβίωσης, καθώς τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ των δεδομένων (δοκιμές και μετα-ανάλυση) που εξετάστηκαν, λόγω της ετερογένειας των μελετών και ανάλογα με τα συγκεκριμένα κριτήρια επιλογής που εφαρμόστηκαν στις μετα-αναλύσεις. Κάποιες από τις μικρότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) που διενεργήθηκαν υποδεικνύουν ένα μη σημαντικό όφελος επιβίωσης από την τερλιπρεσσίνη, ενώ αυτό δεν ισχύει για τις μεγαλύτερες RCT. Ως εκ τούτου, όταν συνδυάζεται και σταθμίζεται σύμφωνα με το μέγεθος της μελέτης, το όφελος επιβίωσης φαίνεται να εξαφανίζεται.

Κατά την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου για μειωμένη ή μη ανταπόκριση στη θεραπεία με τερλιπρεσσίνη, παρατηρήθηκε ότι η αναλογική επίδραση της τερλιπρεσσίνης στην αντιστροφή του HRS φάνηκε να μειώνεται όταν χορηγείται σε ασθενείς με αρχικό sCr άνω των 5 mg/dl. Επιπλέον, στα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες OT-0401, REVERSE, CONFIRM, οι ασθενείς με αρχικό sCr άνω των 5 mg/dl παρουσίασαν 2πλάσιο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 14 ημέρες. Σε απόλυτους δείκτες μέτρησης, πρόκειται για μια διαφορά 27,2% στη θνησιμότητα που ευνοεί τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο και, ως εκ τούτου, οι ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία με επίπεδα κρεατινίνης άνω των 5 mg/dl δεν επωφεληθήκαν στη μελέτη από τη θεραπεία με τερλιπρεσσίνη. Η PRAC συζήτησε την προγνωστική ικανότητα του κατώτατου ορίου (sCr άνω των 5 mg/dl) για την πρόβλεψη δυσμενούς έκβασης για μεμονωμένους ασθενείς και έκρινε ότι η κατάσταση των ασθενών με HRS τύπου 1 που λαμβάνουν τερλιπρεσσίνη είναι περίπλοκη και η πρόγνυσή τους πιθανότατα θα εξαρτηθεί επίσης από πολλούς άλλους σημαντικούς παράγοντες πρόγνωσης, όπως π.χ. ηλικία, αιτία κίρρωσης (π.χ. αλκοολική ή μη αλκοολική) και συννοσηρότητες. Ομοίως, από την post hoc ανάλυση της δοκιμής CONFIRM από τους Wong et al (2022), παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα και αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με πολύ προχωρημένη ηπατική νόσο, η οποία ορίστηκε ως ACLF βαθμού 3. Η PRAC επεσήμανε ότι πρόκειται για post hoc αναλύσεις, οι οποίες πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Επιπλέον, επισημάνθηκε ότι οι αποφάσεις για τη θεραπεία μεμονωμένων περιστατικών HRS τύπου 1 θα πρέπει να επαφίονται στη διακριτική ευχέρεια του κλινικού ιατρού, καθώς οι εν λόγω ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία ανάλογα με τις ατομικές περιστάσεις τους

σε προηγμένο περιβάλλον εμπειρογνομόνων. Αυτό υποστηρίχθηκε και από τους εμπειρογνώμονες που συμβουλευτήκαν την PRAC κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις και τη συζήτηση, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα που εξετάστηκαν εγείρουν ανησυχίες σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας με τερλιπρεσσίνη σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών. Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι στις πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να εφαρμοστεί μια προειδοποιητική δήλωση για την αποφυγή της θεραπείας με τερλιπρεσσίνη σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα sCr άνω των 5 mg/dl ή/και ACLF βαθμού 3 (ΠΧΠ 4.2 και 4.4 και αντίστοιχες παράγραφοι του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Τα δεδομένα ασφάλειας που αξιολογήθηκαν κατέδειξαν ότι η θνησιμότητα έως την ημέρα 90 ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου στη δοκιμή CONFIRM. Θανατηφόρα ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με αναπνευστική ανεπάρκεια, σήψη και σηπτική καταπληξία αναφέρθηκαν σε υψηλότερο ποσοστό συμμετεχόντων στο σκέλος της τερλιπρεσσίνης στη μελέτη CONFIRM. Οι αναλύσεις των συγκεντρωτικών δεδομένων της μελέτης αποκάλυψαν παρόμοια ευρήματα. Τα συχνότερα αναφερόμενα αναπνευστικά ανεπιθύμητα συμβάντα στο σκέλος της τερλιπρεσσίνης ήταν αναπνευστική ανεπάρκεια, δύσπνοια, πνευμονικό οίδημα και πλευριτικό εξίδρωμα, ενώ τα συμβάντα αυτά αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα της τερλιπρεσσίνης από ό,τι στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις 3 δοκιμές που εξετάστηκαν, η PRAC παρατήρησε ότι η συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικής ανεπάρκειας και των σχετικών ανεπιθύμητων συμβάντων στο σκέλος της τερλιπρεσσίνης ήταν σημαντικά υψηλότερη από την εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης σύμφωνα με την τρέχουσα παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ, όπου π.χ. η αναπνευστική ανεπάρκεια αναφέρεται επί του παρόντος με ένδειξη συχνότητας «όχι συχνή». Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών «αναπνευστική ανεπάρκεια», «πνευμονικό οίδημα», «αναπνευστική δυσχέρεια», «δύσπνοια» θα πρέπει να ενημερωθεί στις πληροφορίες προϊόντος. Συζητήθηκε η παρακολούθηση της εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων. Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν ότι απαιτείται προειδοποίηση σχετικά με την παρακολούθηση της υπερφόρτωσης με υγρά σύμφωνα με τα πρωτόκολλα θεραπείας των κέντρων για την προσαρμογή της θεραπείας με λευκωματίνη και διουρητικά αναλόγως, ενώ δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί σαφώς καθορισμένο πρωτόκολλο ή εργαλείο. Οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να περιλαμβάνουν τη διατύπωση με την οποία θα δίνονται οδηγίες στους συνταγογράφους και τους ασθενείς σχετικά με τις απαιτήσεις τακτικής παρακολούθησης που πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός, κορεσμός οξυγόνου, επίπεδα νατρίου και καλίου στον ορό, καθώς και ισορροπία των υγρών) και την ιδιαίτερη φροντίδα που απαιτείται για την αντιμετώπιση ασθενών με καρδιαγγειακή ή πνευμονική νόσο. Επιπλέον, θα πρέπει να προστεθούν οδηγίες για τη μη έναρξη της θεραπείας με τερλιπρεσσίνη σε ασθενείς με νέα εμφάνιση αναπνευστικών δυσκολιών ή επιδείνωση αναπνευστικής νόσου και για τη διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση που τα συμπτώματα αναπνευστικής ανεπάρκειας είναι σοβαρά ή δεν υποχωρούν (ΠΧΠ 4.4 και αντίστοιχη(ες) ενότητα(ες) του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Αξιολογήθηκαν επίσης οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση αναπνευστικών συμβάντων. Σύμφωνα με μια post hoc ανάλυση των υποομάδων της δοκιμής CONFIRM, η ομάδα των ασθενών με σοβαρή μείωση της ηπατικής λειτουργίας, ιδίως των ασθενών με ACLF βαθμού 3 και βαθμολογία MELD \geq 39, είχε τη μεγαλύτερη διαφορά κινδύνου ως προς την εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας και σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με την υπερφόρτωση των υγρών κατά τη θεραπεία με τερλιπρεσσίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επί του παρόντος, ο μηχανισμός μεταξύ της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας και της αυξημένης ευαισθησίας στις επαγόμενες από τερλιπρεσσίνη αναπνευστικές διαταραχές δεν είναι σαφής και η συσχέτιση θα μπορούσε να προκληθεί από άλλους παράγοντες. Η PRAC επεσήμανε ότι πρόκειται για post hoc ανάλυση, η οποία πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή. Επιπλέον, όπως και στα συμπεράσματα σχετικά με το μειωμένο όφελος σε αυτές τις υποομάδες ασθενών, επισημάνθηκε ότι οι αποφάσεις για τη θεραπεία μεμονωμένων περιστατικών HRS τύπου 1 θα πρέπει να επαφίενται στη διακριτική ευχέρεια του κλινικού ιατρού, καθώς οι εν λόγω

ασθενείς υποβάλλονται σε θεραπεία ανάλογα με τις ατομικές περιστάσεις τους σε προηγμένο περιβάλλον εμπειρογνώμωνων. Αυτό υποστηρίχθηκε και από τους εμπειρογνώμονες που συμβουλευτήκαν την PRAC κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις και τη συζήτηση, η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι τα δεδομένα που εξετάστηκαν εγείρουν ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο που συνδέεται με τη θεραπεία με τερλιπρεσσίνη σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με HRS τύπου 1 και, ως εκ τούτου, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συμπερίληψη προειδοποίησης στις πληροφορίες προϊόντος σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ της ACLF βαθμού 3 και/ή της βαθμολογίας MELD ≥ 39 και την ανάπτυξη αναπνευστικής ανεπάρκειας και, ως εκ τούτου, αυξημένης θνησιμότητας (ΠΧΠ 4.4 και αντίστοιχη(ες) ενότητα(ες) του φύλλου οδηγιών χρήσης) είναι σημαντική.

Συζητήθηκε επίσης ο τροποποιητικός ρόλος της λευκωματίνης στη συσχέτιση τερλιπρεσσίνης-αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού θεωρείται ότι διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας όταν λαμβάνουν θεραπεία με τερλιπρεσσίνη. Στη δοκιμή CONFIRM, η λευκωματίνη που προηγήθηκε χρησιμοποιήθηκε σε μεγαλύτερες δόσεις από αυτές που συνιστώνται στις κατευθυντήριες οδηγίες της EASL και όπως αναφέρθηκε από τους εμπειρογνώμονες που συμβουλευτήκαν στην ανασκόπηση, γεγονός που μπορεί να συνέβαλε στα παραπάνω ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια. Η PRAC έκρινε ότι, δεδομένων των διαφορών στην πρακτική που αναφέρθηκαν μεταξύ ΗΠΑ και ΕΕ και δεδομένου ότι η λευκωματίνη αποτελεί μέρος του προτύπου φροντίδας, και ότι η αποτελεσματικότητα της τερλιπρεσσίνης εξαρτάται από την έγχυση λευκωματίνης, δεν κρίνεται απαραίτητη η λήψη μέτρων όσον αφορά την ταυτόχρονη χρήση λευκωματίνης. Ωστόσο, είναι σημαντικό να ενισχυθούν οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων τερλιπρεσσίνης, ώστε να συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση τερλιπρεσσίνης μαζί με την ανθρώπινη λευκωματίνη και να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ανθρώπινης λευκωματίνης σε περίπτωση ενδείξεων ή συμπτωμάτων αναπνευστικής ανεπάρκειας ή υπερφόρτωσης των υγρών (ΠΧΠ 4.4 και αντίστοιχη(ς) ενότητα(ες) του φύλλου οδηγιών χρήσης)).

Βάσει της ανισορροπίας των περιστατικών σήψης/σηπτικής καταπληξίας μεταξύ του σκέλους της τερλιπρεσσίνης και του σκέλους του εικονικού φαρμάκου και στις 3 δοκιμές, του γεγονότος ότι η διαφορά κινδύνου (RD) της τάξης του 7% (95% ΔΕ = 3,5, 10,5) στη δοκιμή CONFIRM είναι στατιστικά σημαντική και ότι η σήψη/σηπτική καταπληξία αποτελεί σοβαρό συμβάν και πιθανή θανατηφόρα επιπλοκή για τους εν λόγω ασθενείς (60% των ασθενών με σήψη στη δοκιμή CONFIRM απεβίωσαν λόγω του συμβάντος), η PRAC έκρινε ότι η σήψη/σηπτική καταπληξία αποτελεί σημαντικό διαπιστωμένο κίνδυνο της τερλιπρεσσίνης, ο οποίος θα πρέπει να προστεθεί στις πληροφορίες προϊόντος ως αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σε συνδυασμό με προειδοποίηση προς τους συνταγογράφους και τους ασθενείς σχετικά με τα εν λόγω συμβάντα. Επιπλέον, οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να περιλαμβάνουν οδηγίες για την καθημερινή παρακολούθηση τυχόν συμπτωμάτων που υποδηλώνουν λοίμωξη (ΠΧΠ 4.4 και 4.8 και αντίστοιχες ενότητες του φύλλου οδηγιών χρήσης).

Εξετάστηκαν τα δεδομένα σχετικά με την εναλλακτική μέθοδο χορήγησης με συνεχή ενδοφλέβια (IV) έγχυση. Οι ΚΑΚ υπέβαλαν πληροφορίες για διάφορες μελέτες¹ που είναι δημοσιευμένες στη βιβλιογραφία και διερεύνησαν την επίδραση της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης τερλιπρεσσίνης σε HRS τύπου 1 σε διάφορες συνθήκες. Η PRAC επεσήμανε ότι τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της συνεχούς έγχυσης είναι περιορισμένα, ιδίως σε μελέτες που συνέκριναν τη συνεχή έγχυση με την εφάπαξ ένεση. Ωστόσο, με βάση αναθεωρημένες μελέτες από τη βιβλιογραφία και ειδικά στη μεγαλύτερη μελέτη που προσδιορίστηκε (Cavallin, 2016), η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση τερλιπρεσσίνης δείχνει απόκριση σε θεραπεία συγκρίσιμη με την ενδοφλέβια εφάπαξ ένεση της τερλιπρεσσίνης και χαμηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, η δόση έναρξης ήταν 2 mg/ημέρα. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στη θεραπεία, η δόση μπορούσε να αυξηθεί έως το ανώτατο όριο των 12 mg/ημέρα. Με αυτές τις δόσεις, το ποσοστό των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη θεραπεία εξακολουθούσε να είναι χαμηλό. Επιπλέον, η

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

συνολική συγκέντρωση τερλιπρεσσίνης στο αίμα ήταν χαμηλότερη μετά την ενδοφλέβια έγχυση σε σύγκριση με την εφάπαξ ένεση. Η PRAC επεσήμανε ότι οι θετικές εκβάσεις των μελετών οδήγησαν στη συμπερίληψη της συνεχούς έγχυσης στις κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική θεραπεία (EASL, 2018) και στην κλινική πρακτική. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζονται επίσης από την κλινική εμπειρία που αναφέρεται από την AHEG. Οι εμπειρογνώμονες της AHEG περιέγραψαν ότι η κλινική εμπειρία τους υποστηρίζει τις τρέχουσες δοσολογικές συστάσεις της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης στις κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική θεραπεία (EASL 2018), καθώς και τις δύο υφιστάμενες εθνικές ενημερώσεις των ΠΧΠ σχετικά με τη συνεχή έγχυση ως εναλλακτική της εφάπαξ έγχυσης που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί στην Ιταλία και την Αυστρία.

Συνολικά, παρά τους περιορισμούς στα δεδομένα που περιγράφηκαν, η PRAC έκρινε ότι η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση τερλιπρεσσίνης βελτιώνει το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε κλινικά σημαντικό βαθμό, ενώ η αποτελεσματικότητα δεν θεωρείται επηρεαζόμενη. Η χαμηλότερη ημερήσια δόση τερλιπρεσσίνης σε συνδυασμό με πιο σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα που σχετίζονται με τη συνεχή έγχυση μπορεί να βελτιώσει το προφίλ ασφάλειας, επιτυγχάνοντας παράλληλα παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης. Η PRAC έκρινε ότι η παρατηρούμενη μείωση των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη θεραπεία (όπως είχαν προκαθοριστεί από τον Cavallin, 2016) για συνεχή έγχυση θα μπορούσε να παρεκταθεί ειδικά στα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα αναπνευστικών διαταραχών και σήψης που αφορούσαν την επανεξέταση της ασφάλειας. Ωστόσο, παραμένει αβέβαιο εάν αυτή η μέθοδος χορήγησης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας και σήψης σε σύγκριση με την εφάπαξ ένεση. Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν, η PRAC έκρινε ότι οι πληροφορίες του προϊόντος θα πρέπει να ενημερωθούν ώστε να υποδειχθεί η συνεχή έγχυση ως εναλλακτική λύση έναντι της εφάπαξ χορήγησης. Επιπλέον, για την αποφυγή σφαλμάτων στη φαρμακευτική αγωγή απαιτούνται σαφείς δοσολογικές συστάσεις στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ.

Συμφωνήθηκε επίσης η άμεση ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, σε συνδυασμό με ένα σχέδιο επικοινωνίας, για την ενημέρωση των σχετικών επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά για τις νέες συστάσεις και τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που συμφωνήθηκαν όπως περιγράφεται ανωτέρω.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη και ενδείκνυνται για τη θεραπεία του HRS τύπου 1 παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK ως αποτέλεσμα της αξιολόγησης των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη και ενδείκνυνται για τη θεραπεία του HRS τύπου 1.
- Η PRAC εξέτασε το σύνολο των δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών δεδομένων από τη δοκιμή CONFIRM, των συγκεντρωτικών δεδομένων για 3 δοκιμές (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) και των δεδομένων που υποβλήθηκαν εγγράφως από τον(τους) ΚΑΚ. Η PRAC εξέτασε επίσης το αποτέλεσμα της διαβούλευσης με την ειδική ομάδα εμπειρογνομώνων.
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων αποτελεσματικότητας (συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που κατέστησαν διαθέσιμα μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας), ότι τα δεδομένα δεν εγείρουν σοβαρές αμφιβολίες σχετικά με την τεκμηριωμένη

αποτελεσματικότητα της αντιστροφής του HRS τύπου 1, ενώ το όφελος επιβίωσης παραμένει αβέβαιο.

- Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη για τη θεραπεία του HRS τύπου 1 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας και κίνδυνο σήψης/σηπτικής καταπληξίας. Η PRAC επεσήμανε το πιθανό προσθετικό αποτέλεσμα της ταυτόχρονης χρήσης λευκωματινής και τερλιπρεσσίνης, καθώς η ίδια η λευκωματίνη σχετίζεται με κίνδυνο υπερφόρτωσης όγκου και αναπνευστικής ανεπάρκειας, και συνολικά χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερες δόσεις λευκωματινής στη δοκιμή CONFIRM σε σύγκριση με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΕ.
- Η PRAC εισηγήθηκε την ενημέρωση των πληροφοριών του προϊόντος προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι τρέχουσες κλινικές γνώσεις σχετικά με την ασφάλεια της τερλιπρεσσίνης για χρήση στη θεραπεία του HRS τύπου 1 με προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σχετικά με αναπνευστική ανεπάρκεια και σήψη/σηπτική καταπληξία. Η PRAC εισηγήθηκε επίσης να συμπεριληφθεί στις πληροφορίες προϊόντος προειδοποίηση σχετικά με την προσεκτική χρήση λευκωματινής όταν χορηγείται μαζί με τερλιπρεσσίνη.
- Η PRAC διατύπωσε την άποψη ότι τα δεδομένα που εξετάστηκαν εγείρουν ανησυχίες σχετικά με τη χρησιμότητα και τον κίνδυνο της θεραπείας με τερλιπρεσσίνη σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, συγκεκριμένα σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική δυσλειτουργία (η οποία ορίζεται ως αρχική τιμή sCR άνω των 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) και σοβαρή ηπατική νόσο (η οποία ορίζεται ως ACLF βαθμού 3 και/ή βαθμολογία MELD ≥ 39), καθώς η χρήση τερλιπρεσσίνης στις συγκεκριμένες ομάδες ασθενών συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, μειωμένης αποτελεσματικότητας και αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής ανεπάρκειας (ειδικά για ασθενείς με ACLF βαθμού 3 ή/και βαθμολογία MELD ≥ 39). Ως εκ τούτου, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να ενημερωθούν ώστε να υποδεικνύουν ότι η χρήση τερλιπρεσσίνης στη θεραπεία του HRS τύπου 1 σε ασθενείς με sCR κατά την έναρξη άνω των 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) ή με ACLF βαθμού 3 ή/και βαθμολογία MELD ≥ 39 θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός εάν οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας θεωρούν ότι τα οφέλη της θεραπείας με τερλιπρεσσίνη υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτήν στον εκάστοτε ασθενή.
- Η PRAC εξέτασε περαιτέρω δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση τερλιπρεσσίνης με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, εναλλακτικά προς τον εγκεκριμένο τρόπο χορήγησης (εφάπαξ ένεση). Συνολικά, ενώ η PRAC επεσήμανε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα, είναι ωστόσο ενδεικτικό ότι η συνεχής έγχυση βελτιώνει το συνολικό προφίλ ασφάλειας της τερλιπρεσσίνης σε κλινικά σημαντικό βαθμό, ενώ η αποτελεσματικότητα διατηρείται. Ως εκ τούτου, ως μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου, η PRAC εισηγήθηκε την προσθήκη της συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης στις πληροφορίες προϊόντος, ως εναλλακτικής μεθόδου χορήγησης.
- Η PRAC συμφώνησε επίσης στη διάδοση άμεσης επίσημης ανακοίνωσης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, μαζί με ένα σχέδιο επικοινωνίας για την επισήμανση των νέων πληροφοριών και των προειδοποιήσεων σχετικά με τους διαπιστωθέντες κινδύνους που προστέθηκαν στις πληροφορίες προϊόντος.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη και ενδείκνυνται για τη θεραπεία του HRS τύπου 1 παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος.

Η Επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη και ενδείκνυνται για τη θεραπεία του HRS τύπου 1.

Η θέση της CMDh

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Γενικό συμπέρασμα

Κατά συνέπεια, η CMDh κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τερλιπρεσσίνη, η οποία ενδείκνυται για τη θεραπεία του HRS τύπου 1, παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος που περιγράφονται ανωτέρω.

Ως εκ τούτου, η CMDh εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τερλιπρεσσίνη και ενδείκνυται για τη θεραπεία του HRS τύπου 1.