

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Data ġdida dwar is-sigurtà mill-prova CONFIRM (Wong et al, 2021) ġiet identifikata fl-aħħar proċedura ta' valutazzjoni unika tar-rapport per iodiku għall-aġġornament dwar is-sigurtà (PSUSA) (PSUSA/00002905/202104) għal prodotti mediċinali li fihom terlipressin konkluża f'Diċembru 2021 mill-PRAC. F'din il-prova, minkejja effett miżjud b'mod sinifikanti fuq it-treġġiġ tal-HRS tat-tip 1 fil-grupp ta' terlipressin (il-punt aħħari tal-effikaċja primarja), ma deher l-ebda benefiċċju ta' sopravivenza f'jum 90 meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo. Sa jum 90, il-mewt seħħet f'101 pazjent (51 %) fil-grupp ta' terlipressin u f'45 pazjent (45 %) fil-grupp tal-plaċebo. Mill-imwiet irrapportati fi żmien 90 jum, 11 % tal-pazjenti fil-grupp ta' terlipressin mietu minħabba disturbi respiratorji meta mqabbla ma' 2 % tal-pazjenti fil-grupp tal-plaċebo. Barra minn hekk, l-incidenti ta' insuffiċjenza respiratorja u insuffiċjenza respiratorja akuta kienu oġġa fil-grupp ta' terlipressin milli fil-grupp tal-plaċebo (10 % kontra 3 % għal insuffiċjenza respiratorja u 4 % kontra 2 % għal insuffiċjenza respiratorja akuta). Ġie osservat ukoll bilanċ fl-avvenimenti avversi serji (SAEs) ta' sepsi/xokk settiku (7 % kontra 0 %).

Analizi post hoc tal-prova CONFIRM uriet riżultat li mar għall-agħar fil-fergħa ta' terlipressin meta mqabbel mal-fergħa tal-plaċebo fis-sottogrupp ta' pazjenti b'livell ta' kreatinina fis-seru tal-linja bażi ta' aktar minn 5 mg/dL. Għalhekk kienet meħtieġa investigazzjoni ulterjuri ta' gruppi ta' pazjenti u fatturi ta' riskju assoċjati ma' żieda fir-riskju ta' insuffiċjenza respiratorja u mewt.

Skont il-linja gwida tal-Assoċjazzjoni Ewropea għall-Istudju tal-Fwied (EASL) għall-immaniġġjar ta' pazjenti b'ċirrozi dekompensata (EASL, 2018), l-għoti tal-albumina biex tinduċi u żżomm in-normovolemija fl-istess ħin mal-għoti ta' terlipressin huwa rakkomandat f'pazjenti b'ċirrozi b'korrimment akut inizjali tal-kliwi (AKI) ta' stadju >1a. Għaldaqstant l-albumina ntuzat bħala trattament standard ta' kura fil-prova CONFIRM fiż-żewġ fergħat ta' studju. Mir-riżultati tal-prova CONFIRM, tqajmet ipoteżi li l-incidenti għolja osservata ta' disfunzjoni respiratorja tista' tkun minħabba interazzjoni farmakodinamika potenzjali bejn l-albumina u terlipressin. Għalhekk, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-użu kkombinat tal-albumina u terlipressin kien jeħtieġ aktar investigazzjoni.

L-informazzjoni dwar il-prodott tal-UE tirrakkomanda l-għoti bolus ta' terlipressin, u l-għoti bolus intuża wkoll fil-prova CONFIRM. Studju minn Cavallin et al. (2016) issuġġerixxa li l-infużjoni kontinwa ta' terlipressin hija assoċjata ma' profil ta' sigurtà aħjar mill-għoti bolus, b'hekk jiġu evitati koncentrazzjonijiet massimi għoljin fil-plażma ta' terlipressin, u b'hekk tnaqqis possibbli ta' avvenimenti avversi serji inkluż volum żejjed u insuffiċjenza respiratorja. Aktar investigazzjoni tal-evidenza kienet iġġustifikata biex jiġi ċċarat jekk il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' terlipressin fl-indikazzjoni tal-HRS jistax jittjeb permezz ta' aġġornament tal-pożoloġija rakkomandata.

Fil-kuntest tal-PSUSA ta' hawn fuq, il-PRAC ikkunsidra li huwa meħtieġ rieżami bir-reqqa fil-proċedura xierqa għall-valutazzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' terlipressin fl-HRS.

Fit-22 ta' Diċembru 2021, fid-dawl tat-tħassib ta' hawn fuq, l-Aġenzija Daniża għall-Mediċini għalhekk tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn *data* tal-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC jivvaluta l-impatt tat-tħassib ta' hawn fuq, fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom terlipressin u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet rilevanti għat-tqegħid fis-suq għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati. Il-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura kien limitat għall-indikazzjoni tal-HRS tat-tip 1.

Fid-29 ta' Settembru 2022, il-PRAC adotta rakkomandazzjoni li mbagħad ġiet ikkunsidrata mis-CMDh, f'konformità mal-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Il-benefiċċju ta' terlipressin fit-trattament ta' HRS tat-tip 1 huwa kkunsidrat bħala stabbilit abbażi ta' evidenza minn provi kliniċi u metaanalizi li turi effett konsistenti ta' terlipressin fuq it-treġġiġ ta' HRS tat-tip 1 meta mqabbel ma' plaċebo u midodrine/octreotide. Id-*data* l-ġdida mill-prova CONFIRM appoġġat l-effikaċja stabbilita ta' terlipressin fit-trattament ta' HRS tat-tip 1 dwar l-eżitu ta' treġġiġ ta' HRS tat-tip 1. Barra minn hekk, ġew identifikati metaanalizijiet oħra b'riżultati ta' effikaċja simili rrapportati favur terlipressin. Madankollu, *data* miġbura mill-istudji ta' Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE u CONFIRM) ma indikat l-ebda differenza statistika fis-sopravivenza bejn terlipressin u plaċebo fi kwalunkwe punt ta' żmien sa 90 jum. Għaldaqstant, il-metaanalizi unika li fiha hija inkluża CONFIRM, ma sabet l-ebda differenza fis-sopravivenza bejn terlipressin u plaċebo. Il-PRAC ikkunsidra li din is-sejba hija ta' tħassib peress li l-eżitu l-aktar rilevanti għall-pazjenti bl-HRS tat-tip 1 huwa li tiġi estiża t-tieqa ta' opportunità għal trapjant tal-fwied permezz ta' żieda fis-sopravivenza. Madankollu, hemm xi livell ta' incertezza rigward l-eżitu tas-sopravivenza, peress li r-riżultati jvarjaw fost l-evidenza (provi u metaanalizi) rieżaminata, minħabba l-eterogeneità tal-istudji u skont il-kriterji speċifiċi tal-għażla applikati fil-metaanalizijiet. Uħud mill-iżgħar provi kliniċi kontrollati randomizzati (RCTs) imwettqa jindikaw benefiċċju ta' sopravivenza mhux sinifikanti li jiffavorixxi terlipressin, filwaqt li l-akbar RCTs ma jagħmlux dan. Għalhekk, meta jiġi kkombinat u ppeżat skont id-daqsijiet tal-istudju, il-benefiċċju ta' sopravivenza jidher li qiegħed jgħib.

Meta ġew i-valutati l-fatturi ta' riskju għal rispons imnaqqas jew nuqqas ta' rispons għal trattament b'terlipressin, ġie osservat li l-effett proporzjonali ta' terlipressin fuq it-treġġiġ tal-HRS deher imnaqqas meta ntuża għat-trattament ta' pazjenti b'sCr tal-linja bażi ta' aktar minn 5 mg/dl. Barra minn hekk, fid-*data* miġbura mill-istudji OT-0401, REVERSE, CONFIRM, pazjenti b'sCr tal-linja bażi ta' aktar minn 5 mg/dl esperenzaw żieda doppja fir-riskju ta' mewt meta mqabbel mal-plaċebo wara 14-il jum. F'kejl assolut, hija differenza ta' 27.2 % fil-mortalità li tiffavorixxi t-trattament bi plaċebo, u għalhekk pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi avvanzata b'livelli ta' kreatinina ta' aktar minn 5 mg/dl ma bbenefikawx fl-istudju minn trattament b'terlipressin. Il-PRAC iddiskuta l-abbiltà pronjostika tal-limitu (sCr ta' aktar minn 5 mg/dl) biex ibassar eżitu mhux favorevoli għall-pazjent individwali u kkunsidra li l-pazjenti b'HRS tat-tip 1 ittrattati b'terlipressin huma kumplessi u l-pronjożi tagħhom x'aktarx se tiddependi wkoll minn bosta fatturi pronjostiċi importanti oħra inkluż eż. l-età, il-kawża taċ-ċirrozi (eż. alkoħolika jew mhux alkoħolika) u l-komorbidityajiet. B'mod simili, mill-analizi post-hoc tal-prova CONFIRM minn Wong et al (2022), ġew osservati tnaqqis fl-effikaċja u żieda fil-mortalità f'pazjenti b'mard tal-fwied avvanzat ħafna definit bħala ACLF ta' grad 3. Il-PRAC innota li dawn huma analizijiet post-hoc li jeħtieġ li jiġu interpretati b'kawtela. Barra minn hekk, ġie nnutat li d-deċiżjonijiet dwar it-trattament għal każijiet individwali ta' HRS tat-tip 1 għandhom jithallew fid-diskrezzjoni tat-tabib, peress li dawn il-pazjenti qegħdin jiġu ttrattati skont iċ-ċirkostanzi individwali tagħhom f'ambjent espert avvanzat. Dan kien appoġġat mill-esperti kkonsultati mill-PRAC matul il-proċedura. F'konformità mal-osservazzjonijiet u d-diskussjoni, il-PRAC kien tal-fehma li d-*data* rieżaminata tqajjem tħassib dwar il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament b'terlipressin fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti, u għalhekk il-PRAC ikkunsidra li għandha tiġi implimentata dikjarazzjoni ta' twissija sabiex jiġi evitat it-trattament b'terlipressin f'pazjenti b'livelli ta' sCr tal-linja bażi ta' aktar minn 5 mg/dl u/jew ACLF ta' grad 3 fl-informazzjoni dwar il-prodott (is-sezzjonijiet 4.2 u 4.4 tal-SmPC u l-PL rispettiv).

Id-*data* dwar is-sigurtà vvalutata żvelat li l-mortalità sa Jum 90 kienet akbar fil-fergħa ta' terlipressin meta mqabbla mal-fergħa tal-plaċebo fil-prova CONFIRM. L-AEs fatali assoċjati ma' insuffiċjenza respiratorja, sepsi u xokk settiku ġew irrapportati f'percentwal oġhla ta' individwi fil-fergħa ta' terlipressin fl-istudju CONFIRM; l-analizi tad-*data* tal-istudju miġbura uriet sejbiet simili. L-AEs respiratorji rrapportati bl-aktar mod komuni fil-fergħa ta' terlipressin kienu insuffiċjenza respiratorja, dispnea, edema pulmonari u effużjoni plewrali u dawn l-avvenimenti ġew irrapportati f'incidenza oġhla fil-fergħa ta' terlipressin milli f'dik tal-plaċebo. Abbażi tad-*data* miġbura mit-3 provi rieżaminati, il-

PRAC osserva li l-inċidenza ta' insuffiċjenza respiratorja u l-AEs relatati fil-fergħa ta' terlipressin kienet ferm ogħla mill-inċidenza stmata skont is-sezzjoni 4.8 tal-SmPC attwali, fejn eż., insuffiċjenza respiratorja bħalissa hija elenkata bi frekwenza mhux komuni. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li l-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi "insuffiċjenza respiratorja", "edema pulmonari", "diffikultà respiratorja", "dispnea" għandhom jiġu aġġornati fl-informazzjoni dwar il-prodott. Għe diskuss il-monitoraġġ tal-okkorrenza ta' dawn ir-reazzjonijiet. L-esperti qablu li hija meħtieġa twissija dwar il-monitoraġġ ta' tagħbija eċċessiva ta' fluwidu f'konformità mal-protokoll ta' taċ-ċentri tat-trattament li jadattaw it-trattament bl-albumina u bid-dijuretici kif xieraq, filwaqt li ma seta' jiġi identifikat l-ebda protokoll jew għodda definiti b'mod ċar. L-informazzjoni dwar il-prodott għandha tinkludi twissija sabiex il-preskriventi u l-pazjenti jingħataw struzzjonijiet dwar ir-rekwiżiti tal-monitoraġġ regolari li għandu jiġi kkunsidrat waqt it-trattament (il-pressjoni tad-demem, ir-rata tal-qalb, is-saturazzjoni tal-ossigenu, il-livelli fis-seru ta' sodju u potassju, kif ukoll il-bilanċ tal-fluwidi) u l-attenzjoni partikolari meħtieġa fl-immaniġġjar ta' pazjenti b'mard kardjovaskulari jew pulmonari. Barra minn hekk, għandhom jiżiedu struzzjonijiet biex ma jinbediex trattament b'terlipressin f'pazjenti b'bidu ġdid ta' diffikultajiet fit-tehid tan-nifs jew aggravar ta' mard respiratorju u biex jitwaqqaf it-trattament jekk is-sintomi tal-insuffiċjenza respiratorja jkunu severi jew ma jfiqux (is-sezzjoni(jiet) 4.4 tal-SmPC u tal-PL rispettivi).

Gew ivvalutati wkoll il-fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' avvenimenti respiratorji. Skont analiżi ta' sottgrupp ad hoc tal-prova CONFIM, il-grupp ta' pazjenti bi tnaqqis sever fil-funzjoni tal-fwied, b'mod partikolari l-pazjenti b'ACLF ta' grad 3 u MELD b'punteġġ ta' ≥ 39 , kellhom l-ogħla differenza fir-riskju għall-iżvilupp ta' SAEs relatati ma' insuffiċjenza respiratorja u tagħbija eċċessiva ta' fluwidu meta ġew ittrattati b'terlipressin meta mqabbel mal-plaċebo. Il-mekkaniżmu bejn funzjoni tal-fwied imnaqqsa severament u żieda fis-sensittività għal disturbji respiratorji kkawżati minn terlipressin bħalissa mhux iċċar, u l-assoċjazzjoni tista' tiġi mfixkla minn fatturi oħra. Il-PRAC innota li dawn huma analiżijiet post-hoc li jeħtieġ li jiġu interpretati b'kawtela. Barra minn hekk u b'mod simili għall-konkluzjonijiet dwar il-benefiċċju mnaqqas f'dawn is-sottogrupperi ta' pazjenti, ġie nnutat li d-deċiżjonijiet dwar it-trattament għal każijiet individwali ta' HRS tat-tip 1 għandhom jithallew fid-diskrezzjoni tat-tabib, peress li dawn il-pazjenti qegħdin jiġu ttrattati skont iċ-ċirkostanzi individwali tagħhom f'ambjent espert avanzat. Dan kien appoġġat mill-esperti kkonsultati mill-PRAC matul il-proċedura. F'konformità mal-osservazzjonijiet u d-diskussjoni, il-PRAC kien tal-fehma li d-*data* rieżaminata tqajjem tħassib dwar ir-riskju assoċjat ma' trattament b'terlipressin fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti b'HRS tat-tip1, u għalhekk ikkonkluda li hemm valur fl-inkluzjoni ta' twissija fl-informazzjoni dwar il-prodott fir-rigward tal-assoċjazzjoni bejn ACLF ta' grad 3 u/jew punteġġ MELD ta' ≥ 39 u l-iżvilupp ta' insuffiċjenza respiratorja u għalhekk żieda fil-mortalità (is-sezzjoni(jiet) 4.4 tal-SmPC u l-PL rispettiv).

Għe diskuss ukoll ir-rwol ta' modifika tal-albumina fl-assoċjazzjoni ta' insuffiċjenza respiratorja b'terlipressin. Pazjenti b'livelli għoljin ta' albumina fis-seru huma preżunti li jinsabu f'riskju ogħla ta' insuffiċjenza respiratorja meta jiġu ttrattati b'terlipressin. Fil-prova CONFIRM, intużat albumina qabel f'dożi ikbar minn daww rakkomandati fil-linji gwida tal-EASL u kif irrappurtat mill-esperti kkonsultati fir-riżami, li seta' kkontribwixxa għas-sejbiet dwar is-sigurtà ta' hawn fuq. Il-PRAC ikkunsidra li minkejja d-differenzi fil-prattika rrapportati bejn l-Istati Uniti u l-UE u peress li l-albumina hija parti mill-istandard ta' kura, u l-effettività ta' terlipressin tiddependi minn infużjoni tal-albumina, l-ebda miżura ma titqies bħala meħtieġa fir-rigward tal-użu konkomitanti tal-albumina. Madankollu huwa rilevanti li tissaħħaħ l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti ta' terlipressin biex tiġi rakkomandata l-kawtela meta terlipressin jingħaħta flimkien mal-albumina tal-bniedem u li jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-albumina tal-bniedem f'każ ta' sinjali jew sintomi ta' insuffiċjenza respiratorja jew tagħbija eċċessiva tal-fluwidi (is-sezzjoni(jiet) 4.4 tal-SmPC u l-PL rispettiv).

Abbażi tal-izbilanċ ta' każijiet ta' sepsi/xokk settiku bejn il-fergħa ta' terlipressin u l-fergħa tal-placebo fit-3 provi kollha, il-fatt li d-differenzi fir-riskju (RD) ta' 7 % (95 % CI = 3.5, 10.5) fil-prova CONFIRM hija statistikament sinifikanti u li sepsi/xokk settiku huwa avveniment serju u kumplikazzjoni fatali potenzjali għal dawn il-pazjenti (60 % tal-pazjenti b'sepsi fil-prova CONFIRM mietu bl-avveniment), il-PRAC ikkunsidra sepsi/xokk settiku bħala riskju identifikat importanti ta' terlipressin li għandu jżied mal-informazzjoni dwar il-prodott bħala reazzjoni avversa elenkata flimkien ma' twissija għall-preskriventi u l-pazjenti dwar dawn l-avvenimenti. Barra minn hekk, l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tinkludi struzzjonijiet għal monitoraġġ ta' kuljum għal kwalunkwe sintomu li jissuġerixxi infezzjoni (is-sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC u l-PL rispettiv).

Ġiet ikkunsidrata l-evidenza dwar il-metodu alternattiv ta' għoti permezz ta' infużjoni ġol-vini (IV) kontinwa. L-MAHs ipprovdew informazzjoni ta' diversi studji¹ ppubblikati fil-letteratura li jinvestigaw l-effett ta' infużjoni IV kontinwa ta' terlipressin f'HRS tat-tip 1 f'diversi kuntesti. Il-PRAC innota li d-*data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' infużjoni kontinwa hija limitata, speċjalment fi studji li jqabblu infużjoni kontinwa ma' injezzjoni bolus. Minkejja dan, abbażi tal-istudji rieżaminati mil-letteratura, u speċifikament fl-akbar studju identifikat (Cavallin, 2016), l-infużjoni ġol-vini kontinwa ta' terlipressin turi rispons għat-trattament meta mqabbel mal-bolus ġol-vini ta' terlipressin u rati ta' avvenimenti avversi aktar baxxi. Matul l-istudji kliniċi, id-doża tal-bidu kienet ta' 2 mg/jum. Jekk ma jiġi osservat l-ebda rispons għat-trattament, id-doża tista' tiżdied sa massimu ta' 12 mg/jum. B'dawn id-dożaġġi, ir-rata ta' avvenimenti avversi relatati mat-trattament kienet għadha baxxa. Barra minn hekk, il-koncentrazzjoni globali ta' terlipressin fid-demem kienet aktar baxxa wara infużjoni ġol-vini meta mqabbla mal-bolus. Il-PRAC innota li l-eżiti pożittivi tal-istudji wasslu għall-inklużjoni tal-infużjoni kontinwa fil-linji gwida tat-trattament kliniku (EASL, 2018) u l-prassi klinika. Ta' min jinnota li dawn ir-riżultati huma appoġġati wkoll mill-esperjenza klinika rrapportata mill-AHEG. L-esperti tal-AHEG iddeskrivew li l-esperjenza klinika tagħhom tappoġġa r-rakkomandazzjonijiet attwali dwar id-dożaġġ ta' infużjoni IV kontinwa fil-linji gwida tat-trattament kliniku (EASL 2018), kif ukoll iż-żewġ aġġornamenti nazzjonali eżistenti fl-SmPC fir-rigward ta' infużjoni kontinwa bħala alternattiva għal infużjoni bolus li diġà saret fl-Italja u fl-Awstrija.

B'mod globali, minkejja l-limitazzjonijiet fl-evidenza kif deskritt, il-PRAC qies li l-infużjoni IV kontinwa ta' terlipressin ittejjeb il-profil tas-sigurtà globali sa punt klinikament sinifikanti, filwaqt li l-effikaċja ma titqiesx li hija affettwata; id-doża ta' kuljum aktar baxxa ta' terlipressin flimkien ma' koncentrazzjonijiet aktar stabbli fil-plażma assoċjati mal-infużjoni kontinwa jistgħu jtejjbu l-profil tas-sigurtà filwaqt li xorta jinkisbu rati ta' rispons simili. Il-PRAC qies li t-tnaqqis osservat tal-AEs severi globali relatati mat-trattament (kif definit minn qabel minn Cavallin, 2016) għall-infużjoni kontinwa jista' jiġi estrapolat speċifikament għall-SAEs ta' disturbi respiratorji u sepsi kkonċernati fir-rieżami tas-sigurtà. Madankollu, għad hemm incertezza dwar jekk dan il-metodu ta' għoti jistax inaqqas ir-riskju ta' insuffiċjenza respiratorja u sepsi meta mqabbel mal-injezzjoni bolus. Fid-dawl tad-*data* vvalutata, il-PRAC huwa tal-fehma li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata biex l-infużjoni kontinwa tiġi rakkomandata bħala alternattiva għall-għoti bolus. Barra minn hekk, huma ġġustifikati rakkomandazzjonijiet ċari dwar id-dożaġġ f'sezzjoni 4.2 tal-SmPC sabiex jiġu evitati żbalji fil-medikazzjoni.

Intlaħaq qbil ukoll dwar komunikazzjoni diretta tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, sabiex jinfurmaw lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa rilevanti bir-rakkomandazzjonijiet il-ġodda u l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskji li ntleħaq qbil dwarhom kif deskritt hawn fuq.

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

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom terlipressin indikati għat-trattament ta' HRS tat-tip 1 jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta mill-evalwazzjoni tad-*data* relatata mal-farmakoviġilanza għal prodotti mediċinali li fihom terlipressin indikati fit-trattament ta' HRS tat-tip 1.
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-*data*, inkluż id-*data* klinika mill-prova CONFIRM, id-*data* miġbura għal 3 provi (OT-0401, REVERSE, CONFIRM), u d-*data* sottomessa mill-MAH(s) bil-miktub. Il-PRAC ikkunsidra wkoll l-eżitu tal-konsultazzjoni ma' grupp ta' esperti ad-hoc.
- Il-PRAC ikkonkluda, abbażi tad-*data* disponibbli dwar l-effikaċja (inkluż id-*data* li saret disponibbli mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali), li l-evidenza ma tqajjimx dubji serji dwar l-effikaċja stabbilita dwar l-eżitu tat-treġġiġh ta' HRS tat-tip 1, filwaqt għad hemm incertezzi dwar il-benefiċċju ta' sopravivenza.
- Il-PRAC ikkonkluda wkoll li l-użu ta' prodotti mediċinali li fihom terlipressin għat-trattament ta' HRS tat-tip 1 huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' insuffiċjenza respiratorja u riskju ta' sepsi/xokk settiku. Il-PRAC innota l-effett addittiv potenzjali tal-użu konkomitanti tal-albumina u terlipressin, peress li l-albumina nnifisha hija assoċjata ma' riskju ta' tagħbija eċċessiva ta' volum u insuffiċjenza respiratorja, u ntużaw dozi oġġla globali tal-albumina f'CONFIRM meta mqabbel mal-linji gwida kliniċi tal-UE.
- Il-PRAC irrakkomanda li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata biex jitqies l-għarfien kliniku attwali dwar is-sikurezza ta' terlipressin meta jintuża fit-trattament ta' HRS tat-tip 1 bi twissijiet u prekawzjonijiet rigward l-insuffiċjenza respiratorja u sepsi/xokk settiku. Il-PRAC irrakkomanda wkoll li għandha tiġi inkluża twissija fl-informazzjoni dwar il-prodott biex tintuża l-kawtela meta tingħata l-albumina flimkien ma' terlipressin.
- Il-PRAC kien tal-fehma li d-*data* rieżamina tqajjem tħassib dwar il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament b'terlipressin fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti, jiġifieri f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliewi avvanzata (definita b'sCR tal-linja bażi ta' aktar minn 442µmol/l (5.0 mg/dl)) u mard tal-fwied sever (definit b'ħala ACLF ta' grad 3 u/jew punteġġ MELD ta' ≥39), peress li l-użu ta' terlipressin f'dawn il-gruppi ta' pazjenti huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' mortalità, effikaċja mnaqqa u riskju miżjud ta' avvenimenti avversi, inkluż insuffiċjenza respiratorja (speċjalment għal pazjenti b'ACLF ta' grad 3 u/jew punteġġ MELD ta' ≥39). Għalhekk il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata biex tindika li l-użu ta' terlipressin fit-trattament ta' HRS tat-tip 1 f'pazjenti b'sCR tal-linja bażi ta' aktar minn 442µmol/l (5.0 mg/dl) jew ACLF ta' grad 3 u/jew punteġġ MELD ta' ≥39 għandu jiġi evitat ħlief jekk il-professjonisti tal-kura tas-saħħa jikkunsidraw li l-benefiċċji tat-trattament b'terlipressin jegħlbu r-riskji fil-pazjent individwali.
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll evidenza dwar l-għoti ta' terlipressin permezz ta' infużjoni IV kontinwa, b'mod alternattiv għall-metodu ta' għoti approvat (injezzjoni bolus). B'mod globali, filwaqt li l-PRAC innota li l-evidenza disponibbli hija limitata, madankollu tindika li infużjoni kontinwa ttejjeb il-profil tas-sigurtà globali ta' terlipressin sa punt klinikament sinifikanti, filwaqt li tinzamm l-effikaċja. Għalhekk, b'ħala miżura ta' minimizzazzjoni tar-riskju, il-PRAC

irrakkomanda ż-żieda ta' infużjoni IV kontinwa mal-informazzjoni dwar il-prodott, bħala metodu ta' għoti alternattiv.

- Il-PRAC qabel ukoll dwar it-tixrid ta' komunikazzjoni diretta tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni, biex juri l-informazzjoni l-ġdida u t-twissijiet relattivi għar-riskji identifikati miżjuda mal-informazzjoni dwar il-prodott.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom terlipressin indikati fit-trattament ta' HRS tat-tip 1 jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi li ntlahaq qbil dwarhom fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom terlipressin indikati fit-trattament ta' HRS tat-tip 1.

Pożizzjoni tas-CMDh

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konkluzjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Konkluzjoni globali

Bħala konsegwenza, is-CMDh jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom terlipressin indikati fit-trattament ta' HRS tat-tip 1 jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott deskritti hawn fuq.

Għalhekk, is-CMDh jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal prodotti mediċinali li fihom terlipressin indikati fit-trattament ta' HRS tat-tip 1.