

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Podczas ostatniej procedury jednej wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report single assessment, PSUSA) (PSUSA/00002905/202104) dotyczącej produktów leczniczych zawierających terlipresynę, która zakończyła się w grudniu 2021 r., PRAC zidentyfikował nowe dane o bezpieczeństwie pochodzące z badania CONFIRM (Wong i wsp., 2021). W badaniu tym, pomimo istotnie zwiększonego wpływu na odwrócenie zespołu wątrobowo-nerkowego (ang. hepatorenal syndrome, HRS) typu 1 w grupie leczonej terlipresyną (pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności), w 90. dniu nie zaobserwowano korzyści w odniesieniu do czasu przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Przed upływem 90 dni nastąpił zgon 101 pacjentów (51%) z grupy leczonej terlipresyną i 45 pacjentów (45%) z grupy otrzymującej placebo. W przypadku zgonów zgłoszonych w ciągu 90 dni, 11% pacjentów w grupie leczonej terlipresyną zmarło z powodu zaburzeń układu oddechowego w porównaniu z 2% pacjentów w grupie placebo. Ponadto częstość występowania niewydolności oddechowej i ostrej niewydolności oddechowej była wyższa w grupie leczonej terlipresyną niż w grupie placebo (10% w porównaniu z 3% w przypadku niewydolności oddechowej i 4% w porównaniu z 2% w przypadku ostrej niewydolności oddechowej). Obserwowano również dysproporcję dotyczącą odsetka ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci posocznicy/wstrząsu septycznego (7% w porównaniu z 0%).

Analiza post hoc danych z badania CONFIRM wykazała pogorszenie wyników w grupie leczonej terlipresyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w podgrupie pacjentów z wyjściowym stężeniem kreatyniny w surowicy przekraczającym 5 mg/dl. Z tego względu zasadne było przeprowadzenie dodatkowej oceny grup pacjentów i czynników ryzyka związanych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności oddechowej i zgonu.

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Stowarzyszenia Badań nad Wątrobą (ang. European Association for the Study of the Liver, EASL) w sprawie sposobu postępowania z pacjentami z niewyrównaną marskością wątroby (EASL, 2018), u pacjentów z marskością wątroby i ostrym uszkodzeniem nerek (ang. acute kidney injury, AKI) w początkowym stadium zaawansowania >1a zalecane jest podanie albuminy w celu uzyskania i utrzymania normowolemii jednocześnie z podaniem terlipresyny. Z tego powodu w badaniu CONFIRM zastosowano albuminę jako leczenie standardowe w obydwu grupach terapeutycznych. Na podstawie wyników badania CONFIRM wysunięto hipotezę, że zaobserwowana wysoka częstość występowania zaburzeń czynności układu oddechowego może być wynikiem potencjalnych interakcji farmakodynamicznych między albuminą a terlipresyną. W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka w przypadku stosowania albuminy i terlipresyny w skojarzeniu wymagał dalszych badań.

W drukach informacyjnych obowiązujących w państwach UE zaleca się podanie terlipresyny w dawce uderzeniowej (bolus) i w badaniu CONFIRM również zastosowano dawkę uderzeniową. Badanie przeprowadzone przez zespół Cavallin i wsp. (2016) wskazuje na to, że podanie terlipresyny w ciągłym wlewie dożylnym wiąże się z lepszym profilem bezpieczeństwa niż podanie leku w dawce uderzeniowej, ponieważ pozwala uniknąć wysokiego maksymalnego stężenia terlipresyny w osoczu, a tym samym potencjalnie ograniczyć występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym przeciążenia objętościowego i niewydolności oddechowej. Uzasadnione było dalsze badanie dowodów w celu wyjaśnienia, czy możliwa byłaby poprawa stosunku korzyści do ryzyka stosowania terlipresyny w HRS poprzez aktualizację zalecanego dawkowania.

Ze względu na powyższe ustalenia PSUSA PRAC uznał, że konieczna jest gruntowna analiza danych w ramach odpowiedniej procedury w celu oceny stosunku korzyści do ryzyka stosowania terlipresyny w HRS.

Dlatego, z uwagi na powyższe kwestie, w dniu 22 grudnia 2021 r. duńska Agencja Leków wszczęła procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE opartą na danych uzyskanych w

ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do PRAC z wnioskiem o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających terlipresynę oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione. Zakres tej procedury ograniczono do wskazania do stosowania w leczeniu HRS typu 1.

W dniu 29 września 2022 r. PRAC wydał zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Korzyści ze stosowania terlipresyny w leczeniu HRS typu 1 uznaje się za ustalone na podstawie dowodów z badań klinicznych i metaanalizy wykazujących konsekwentny wpływ terlipresyny na odwrócenie HRS typu 1 w porównaniu z placebo i midodryną/oktreotydem. Nowe dane z badania CONFIRM potwierdziły ustaloną skuteczność terlipresyny w leczeniu HRS typu 1 w odniesieniu do punktu końcowego dotyczącego odwrócenia HRS typu 1. Ponadto zidentyfikowano inne metaanalizy, w których zgłoszono podobne wyniki oceny skuteczności na korzyść terlipresyny. Jednak zbiorcze dane z badań prowadzonych przez firmę Mallinckrodt (OT-0401, REVERSE i CONFIRM) wskazują na brak statystycznych różnic przeżycia między terlipresyną a placebo w jakimkolwiek punkcie czasowym w okresie do 90 dni. Z tego powodu w pojedynczej metaanalizie, w której uwzględniono badanie CONFIRM, nie stwierdzono różnic dotyczących przeżycia między terlipresyną a placebo. PRAC uznał, że stanowi to problem, ponieważ dla pacjentów z HRS typu 1 największe znaczenie ma wydłużenie okresu oczekiwania na możliwość przeszczepienia wątroby poprzez wydłużenie czasu przeżycia. Istnieją jednak pewne niejasności dotyczące czasu przeżycia, ponieważ wyniki różnią się zależnie od analizowanych dowodów (badania i metaanaliza) ze względu na niejednorodność badań i w zależności od konkretnych kryteriów wyboru zastosowanych w metaanalizach. Kilka z najmniejszych randomizowanych badań z grupą kontrolną (RCT) wskazuje na nieistotny korzystny wpływ na przeżycie na korzyść terlipresyny, natomiast największe RCT na to nie wskazują. Dlatego też wydaje się, że korzystny wpływ na przeżycie znika po zestawieniu danych i porównaniu według wielkości badań.

Podczas oceny czynników ryzyka dotyczących zmniejszenia lub braku odpowiedzi na leczenie terlipresyną zaobserwowano, że w przypadku stosowania terlipresyny w leczeniu pacjentów z wyjściową wartością sCr przekraczającą 5 mg/dl proporcjonalny wpływ terlipresyny na odwrócenie HRS wydaje się ograniczony. Ponadto w zbiorczych danych z badań OT-0401, REVERSE i CONFIRM u pacjentów z wyjściową wartością sCr przekraczającą 5 mg/dl po upływie 14 dni ryzyko zgonu zwiększyło się dwukrotnie w porównaniu z placebo. W wartościach bezwzględnych jest to różnica śmiertelności wynosząca 27,2% na korzyść placebo, dlatego pacjenci z zaawansowanymi zaburzeniami czynności nerek i stężeniem kreatyniny przekraczającym 5 mg/dl nie odnieśli w tym badaniu korzyści z leczenia terlipresyną. PRAC rozpatrzył prognostyczną zdolność wartości progowej (sCr przekraczające 5 mg/dl) do przewidywania niekorzystnych skutków u danego pacjenta i uznał, że pacjenci z HRS typu 1 leczeni terlipresyną stanowią skomplikowany przypadek i rokowanie u nich będzie najprawdopodobniej zależeć również od wielu innych ważnych czynników prognostycznych, w tym np. wieku, przyczyny marskości wątroby (np. alkoholowej lub niealkoholowej) oraz chorób współistniejących. Podobnie w analizie post-hoc danych z badania CONFIRM przeprowadzonej przez zespół Wong i wsp. (2022 r.) zaobserwowano zmniejszoną skuteczność i zwiększoną śmiertelność u pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą wątroby sklasyfikowaną jako ostra niewydolność wątroby w przebiegu przewlekłej choroby wątroby (ACLF) stopnia 3. PRAC zauważył, że są to analizy post-hoc, które należy interpretować ostrożnie. Dodatkowo zwrócono uwagę na to, że decyzje terapeutyczne w poszczególnych przypadkach HRS typu 1 należy pozostawić lekarzowi, ponieważ leczenie tych pacjentów prowadzone jest w zależności od indywidualnej sytuacji w specjalistycznych placówkach

najwyższego poziomu referencyjnego. Potwierdzili to eksperci, z którymi PRAC skonsultował się w trakcie procedury. Zgodnie z poczynionymi obserwacjami i wynikami dyskusji PRAC wyraził opinię, że poddane ocenie dane wzbudzają zastrzeżenia co do korzyści i ryzyka stosowania terlipresyny w określonych grupach pacjentów i w związku z tym PRAC uznał, że w drukach informacyjnych (punkty 4.2 i 4.4 ChPL oraz odpowiednie punkty ulotki informacyjnej dla pacjenta) należy wprowadzić ostrzeżenie o konieczności unikania leczenia terlipresyną u pacjentów z wyjściową wartością sCr przekraczającą 5 mg/dl lub z ACLF stopnia 3.

Ocenione dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wykazały, że w badaniu CONFIRM śmiertelność w okresie do 90. dnia była większa w grupie leczonej terlipresyną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Śmiertelne zdarzenia niepożądane związane z niewydolnością oddechową, posocznicą i wstrząsem septycznym zgłoszono w badaniu CONFIRM u wyższego odsetka osób w grupie leczonej terlipresyną; analizy zbiorczych danych z badania dały podobne wyniki. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi układu oddechowego w grupie leczonej terlipresyną były: niewydolność oddechowa, duszność, obrzęk płuc i wysięk opłucnowy. Zdarzenia te zgłaszano z większą częstością w grupie leczonej terlipresyną niż w grupie otrzymującej placebo. Na podstawie zbiorczych danych z 3 rozpatrywanych badań PRAC zauważył, że częstość występowania niewydolności oddechowej i powiązanych zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej terlipresyną była znacznie wyższa niż szacunkowa częstość występowania określona w punkcie 4.8 aktualnej ChPL, gdzie np. występowanie niewydolności oddechowej wymienia się obecnie jako „niezbyt częste”. PRAC uznał zatem, że częstość występowania działań niepożądanych „niewydolność oddechowa”, „obrzęk płuc”, „zaburzenia oddychania” i „duszność” powinna zostać zaktualizowana w drukach informacyjnych. Omówiono monitorowanie występowania tych reakcji. Eksperci zgodzili się, że ostrzeżenie dotyczące monitorowania hiperwolemii jest uzasadnione zgodnie z protokołami placówek leczniczych, w których przyjęto odpowiednio leczenie albuminą i lekami moczopędnymi, natomiast nie można ustalić wyraźnie określonego protokołu ani narzędzia. Druki informacyjne powinny zawierać wskazówki dla lekarzy ordynujących i pacjentów dotyczące wymogów regularnego monitorowania parametrów, które należy uwzględnić w trakcie leczenia (ciśnienie krwi, częstość akcji serca, saturacja tlenem, stężenie sodu i potasu w surowicy oraz bilans płynów), a także zachowania szczególnej ostrożności koniecznej w leczeniu pacjentów z chorobami układu krążenia lub płuc. Ponadto należy dodać zalecenie, aby nie rozpoczynać leczenia terlipresyną u pacjentów, u których właśnie wystąpiły trudności w oddychaniu lub nasiliła się choroba układu oddechowego, oraz przerwać leczenie, jeśli objawy niewydolności oddechowej są ciężkie lub nie ustępują (punkt 4.4 ChPL i odpowiednie punkty ulotki informacyjnej dla pacjenta).

Oceniono również czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z układem oddechowym. Zgodnie z wynikami analizy post hoc w podgrupach dotyczącej danych z badania CONFIRM, w grupie pacjentów z poważnym pogorszeniem czynności wątroby, a zwłaszcza u pacjentów z ACLF stopnia 3 i wynikiem oceny w skali MELD wynoszącym ≥ 39 punktów, stwierdzono największą różnicę ryzyka wystąpienia niewydolności oddechowej i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z hiperwolemią w przypadku leczenia terlipresyną w porównaniu z placebo. Mechanizm powiązań między ciężkim pogorszeniem czynności wątroby a zwiększoną podatnością na zaburzenia oddechowe wywołane przez terlipresynę nie jest obecnie jasny i może być zakłócany przez inne czynniki. PRAC zauważył, że są to analizy post hoc, które należy interpretować ostrożnie. Dodatkowo i analogicznie do wniosków dotyczących ograniczonych korzyści w tych podgrupach pacjentów zwrócono uwagę na to, że decyzje terapeutyczne w poszczególnych przypadkach HRS typu 1 należy pozostawić lekarzowi, ponieważ leczenie tych pacjentów prowadzone jest w zależności od indywidualnej sytuacji w specjalistycznych placówkach najwyższego poziomu referencyjnego. Potwierdzili to eksperci, z którymi PRAC skonsultował się w trakcie procedury. Zgodnie z poczynionymi obserwacjami i wynikami dyskusji PRAC wyraził opinię, że poddane ocenie dane wzbudzają obawy co do ryzyka związanego z leczeniem terlipresyną w określonych grupach pacjentów z HRS typu 1 i w związku z tym stwierdził, że dobrze byłoby umieścić

w drukach informacyjnych ostrzeżenie dotyczące związku między ACLF stopnia 3 i/lub wynikiem w skali MELD wynoszącym ≥ 39 punktów a rozwojem niewydolności oddechowej, a tym samym zwiększoną śmiertelnością (punkt 4.4 ChPL i odpowiednie punkty ulotki informacyjnej dla pacjenta).

Omówiono również modyfikującą rolę albuminy w związku między leczeniem terlipresyną a występowaniem niewydolności oddechowej. Przyjmuje się, że ryzyko niewydolności oddechowej jest większe u pacjentów z wysokim stężeniem albuminy w surowicy, którzy leczeni są terlipresyną. W badaniu CONFIRM albumina stosowana była wcześniej w dawkach wyższych niż zalecane w wytycznych EASL i podawane przez ekspertów, z którymi konsultowano się podczas oceny, co mogło przyczynić się do opisanych wyżej wyników związanych z bezpieczeństwem. PRAC uznał, że biorąc pod uwagę zgłaszane różnice w sposobie postępowania w USA i w UE oraz fakt, że albumina podawana jest w ramach standardowego leczenia, a skuteczność terlipresyny zależy od podania albuminy w infuzji, żadnych środków dotyczących jednoczesnego stosowania albuminy nie uważa się za konieczne. Należy jednak wzmocnić przekaz w drukach informacyjnych produktów zawierających terlipresynę, zalecając ostrożność w przypadku podawania terlipresyny razem z albuminą ludzką i rozważenie zmniejszenia dawki albuminy ludzkiej w przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów niewydolności oddechowej albo hiperwolemii (punkt 4.4 ChPL i odpowiednie punkty ulotki informacyjnej dla pacjenta).

Na podstawie dysproporcji liczby przypadków posocznicy/wstrząsu septycznego między grupą leczoną terlipresyną a grupą otrzymującą placebo we wszystkich 3 badaniach oraz faktu, że różnica ryzyka (ang. risk difference, RD) wynosząca 7% (95% CI = 3,5; 10,5) w badaniu CONFIRM jest statystycznie istotna i że posocznica/wstrząs septyczny jest ciężkim zdarzeniem niepożądanym, a także potencjalnie śmiertelnym powikłaniem u tych pacjentów (60% pacjentów z posocznicą w badaniu CONFIRM zmarło w wyniku tego zdarzenia), PRAC uznał posocznice/wstrząs septyczny za istotne zidentyfikowane ryzyko dotyczące terlipresyny, które należy dodać w drukach informacyjnych jako wymienione działanie niepożądane wraz z ostrzeżeniem o występowaniu tych zdarzeń skierowanym do lekarzy ordynujących i pacjentów. Ponadto druki informacyjne powinny zawierać zalecenia w kwestii codziennego monitorowania pod kątem występowania jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie (punkty 4.4 i 4.8 ChPL oraz odpowiednie punkty ulotki informacyjnej dla pacjenta).

Rozpatrzono dane dotyczące alternatywnej metody podawania w ciągłym wlewie dożylnym. Podmioty odpowiedzialne przedstawiły informacje z kilku badań¹ opublikowanych w piśmiennictwie, w których oceniano wpływ podawania terlipresyny w ciągłym wlewie dożylnym u pacjentów z HRS typu 1 w różnych warunkach. PRAC zauważył, że dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ciągłego wlewu dożylnego są ograniczone, zwłaszcza w badaniach porównujących wlew ciągły do wstrzyknięcia dawki uderzeniowej. Mimo to na podstawie rozpatrywanych badań opublikowanych w piśmiennictwie, a w szczególności największego zidentyfikowanego badania (Cavallin, 2016) wykazano, że w przypadku podawania terlipresyny w ciągłym wlewie dożylnym odpowiedź na leczenie jest porównywalna z odpowiedzią na podanie terlipresyny dożylnie w dawce uderzeniowej, a odsetek zdarzeń niepożądanych jest niższy. W badaniach klinicznych dawka początkowa wynosiła 2 mg na dobę. Jeżeli nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie, dawkę tę można było zwiększyć maksymalnie do 12 mg na dobę. W przypadku tych dawek częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wciąż była niska. Ponadto całkowite stężenie terlipresyny we krwi było niższe po podaniu we wlewie dożylnym niż po podaniu w dawce uderzeniowej. PRAC zauważył, że dzięki pozytywnym wynikom tych badań ciągły wlew dożylny włączono do wytycznych klinicznych (EASL, 2018) oraz praktyki klinicznej. Warto zauważyć, że według doniesień AHEG wyniki te są również poparte doświadczeniem klinicznym. Eksperti z AHEG podali, że ich doświadczenie kliniczne potwierdza aktualne zalecenia dotyczące podawania w ciągłym wlewie dożylnym określone w wytycznych

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

klinicznych (EASL 2018), a także w aktualizacji treści dwóch krajowych ChPL z Włoch i Austrii, w których ciągły wlew dożylny wymieniono jako alternatywę dla podania dożylnie w dawce uderzeniowej.

Ogólnie rzecz biorąc, pomimo przedstawionych ograniczeń materiału dowodowego PRAC uznał, że ciągły wlew dożylny terlipresyny poprawia ogólny profil bezpieczeństwa w stopniu istotnym klinicznie, natomiast nie wpływa na skuteczność; niższa dawka dobowe terlipresyny w połączeniu ze stabilniejszym stężeniem leku w osoczu związanym z podawaniem w ciągłym wlewie dożylnym może poprawić profil bezpieczeństwa, pozwalając jednocześnie uzyskać zbliżony odsetek odpowiedzi na leczenie. PRAC uznał, że zaobserwowane zmniejszenie całkowitej liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (opisane wcześniej przez Cavallina w 2016 r.) w przypadku podawania w ciągłym wlewie dożylnym można ekstrapolować w szczególności na ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zaburzeń oddychania i posocznicy rozpatrywane w ramach tej oceny bezpieczeństwa. Jednak wciąż nie ma pewności, czy ta metoda podawania może zmniejszyć ryzyko wystąpienia niewydolności oddechowej i posocznicy w porównaniu ze wstrzyknięciem w dawce uderzeniowej. W świetle ocenianych danych PRAC uważa, że należy zaktualizować druki informacyjne z uwzględnieniem zalecenia podawania leku w ciągłym wlewie dożylnym jako alternatywy dla podawania w dawce uderzeniowej. Ponadto uzasadnione jest zamieszczenie w punkcie 4.2 ChPL wyraźnych zaleceń dotyczących dawkowania w celu uniknięcia błędów w stosowaniu leku.

Zatwierdzono także pismo skierowane do pracowników opieki zdrowotnej, wraz ze strategią komunikacji, w celu poinformowania ich o opisanych wyżej nowych zaleceniach i uzgodnionych środkach służących zminimalizowaniu ryzyka.

W związku z powyższym Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających terlipresynę wskazanych do stosowania w leczeniu HRS typu 1 pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) rozważył procedurę na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE wynikającą z oceny danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających terlipresynę wskazanych do stosowania w leczeniu HRS typu 1.
- PRAC rozpatrzył całość danych, w tym dane kliniczne z badania CONFIRM, zbiorcze dane z 3 badań (OT-0401, REVERSE, CONFIRM) oraz dane przedłożone na piśmie przez podmioty odpowiedzialne. PRAC wziął również pod uwagę wynik konsultacji z powołaną doraźnie grupą ekspertów.
- Na podstawie dostępnych danych dotyczących skuteczności (w tym danych, które udostępniono od czasu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu) PRAC stwierdził, że zebrane dowody nie wzbudzają poważnych wątpliwości co do ustalonej skuteczności w odniesieniu do odwrócenia HRS typu 1, podczas gdy korzystny wpływ na przeżycie pozostaje niepewny.
- PRAC doszedł również do wniosku, że stosowanie produktów leczniczych zawierających terlipresynę w leczeniu HRS typu 1 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niewydolności oddechowej oraz ryzykiem wystąpienia posocznicy/wstrząsu septycznego. PRAC zauważył potencjalny addytywny wpływ jednoczesnego stosowania albuminy i terlipresyny, ponieważ już stosowanie samej albuminy wiąże się z ryzykiem wystąpienia przeciążenia objętościowego i

niewydolności oddechowej, a w badaniu CONFIRM podawano generalnie dawki albuminy wyższe w porównaniu z zalecanymi w wytycznych klinicznych UE.

- PRAC zalecił aktualizację druków informacyjnych z uwzględnieniem aktualnego stanu wiedzy klinicznej na temat bezpieczeństwa stosowania terlipresyny w leczeniu HRS typu 1 z ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi niewydolności oddechowej oraz posocznicy/wstrząsu septycznego. PRAC zalecił również, aby w drukach informacyjnych zamieścić ostrzeżenie o konieczności zachowania ostrożności w przypadku podawania albuminy łącznie z terlipresyną.
- PRAC wyraził opinię, że rozpatrywane dane budzą zastrzeżenia co do stosunku korzyści do ryzyka stosowania terlipresyny w określonych grupach pacjentów, a mianowicie u pacjentów z zaawansowanymi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi na podstawie wyjściowej wartości sCR przekraczającej 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) oraz ciężką chorobą wątroby (zdefiniowaną jako ACLF stopnia 3 i/lub wynik w skali MELD wynoszący ≥ 39 punktów), ponieważ stosowanie terlipresyny w tych grupach pacjentów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu, zmniejszoną skutecznością i zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym niewydolności oddechowej (zwłaszcza u pacjentów z ACLF stopnia 3 i/lub wynikiem w skali MELD wynoszącym ≥ 39 punktów). W związku z tym PRAC stwierdził, że należy zaktualizować druki informacyjne w celu wskazania, że powinno się unikać stosowania terlipresyny w leczeniu HRS typu 1 u pacjentów z wyjściową wartością sCR przekraczającą 442 $\mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl) lub z ACLF stopnia 3 i/lub wynikiem w skali MELD wynoszącym ≥ 39 punktów, chyba że lekarz uzna, iż korzyści z leczenia terlipresyną przewyższają ryzyko u danego pacjenta.
- PRAC rozpatrzył dodatkowe dowody dotyczące podawania terlipresyny w ciągłym wlewie dożylnym jako alternatywy dla zatwierdzonej metody podawania (wstrzyknięcie w dawce uderzeniowej). Ogólnie rzecz biorąc, PRAC zauważył, że chociaż dostępne dowody są ograniczone, to jednak wskazują, że podawanie w ciągłym wlewie dożylnym poprawia ogólny profil bezpieczeństwa terlipresyny w stopniu istotnym klinicznie, przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności. W związku z tym PRAC zalecił jako środek minimalizacji ryzyka dodanie w drukach informacyjnych alternatywnej metody podawania leku w ciągłym wlewie dożylnym.
- PRAC zgodził się również na rozpowszechnianie pisma skierowanego do pracowników opieki zdrowotnej wraz ze strategią komunikacji, aby zwrócić uwagę na nowe informacje oraz ostrzeżenia dotyczące zidentyfikowanych zagrożeń dodane w drukach informacyjnych.

W związku z powyższym Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających terlipresynę wskazanych do stosowania w leczeniu HRS typu 1 pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających terlipresynę wskazanych do stosowania w leczeniu HRS typu 1.

Opinia CMDh

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Wniosek ogólny

W rezultacie CMDh uważa, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających terlipresynę wskazanych do stosowania w leczeniu HRS typu 1 pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia opisanych wyżej zmian w drukach informacyjnych.

W związku z tym CMDh zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających terlipresynę wskazanych do stosowania w leczeniu HRS typu 1.