

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A CONFIRM vizsgálatból (Wong et al., 2021) származó új biztonságossági adatok váltak ismertté a terlipresszint tartalmazó készítményekre vonatkozó, legutóbbi időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés egységes értékelési eljárása (PSUSA/00002905/202104) során, amelyet a PRAC 2021 decemberében zárt le. Ebben a vizsgálatban a terlipresszinnel kezelt csoportban (az elsődleges hatásossági végpont) az 1-es típusú HRS (hepatorenális szindróma) visszafordítására gyakorolt, jelentősen fokozott hatás ellenére a 90. napon a placebocsoporttal összehasonlítva nem figyeltek meg a túlélésre gyakorolt előnyös hatást. A 90. napig a terlipresszinnel kezelt csoportban 101 beteg (51%), a placebocsoportban pedig 45 beteg (45%) halt meg. A 90 napon belül jelentett halálesetek közül a terlipresszinnel kezelt csoportban a betegek 11%-a halt meg légzőszervi betegség következtében, míg a placebocsoportban ez az arány 2% volt. A légzési elégtelenség és az akut légzési elégtelenség előfordulási gyakorisága ezenfelül magasabb volt a terlipresszinnel kezelt csoportban, mint a placebocsoportban (10%, illetve 3% légzési elégtelenség és 4%, illetve 2% akut légzési elégtelenség). A szepszis/szeptikus sokk okozta súlyos nemkívánatos események tekintetében is megfigyeltek eltérést (7%, illetve 0%).

A CONFIRM vizsgálat utólagos elemzése a terlipresszines karban rosszabb eredményt mutatott, mint a placebo karban azon betegek alcsoportjában, akiknél a szérum kiindulási kreatininszintje 5 mg/dl felett volt. Ezért indokolt volt a betegcsoportok, valamint a légzési elégtelenség és halál fokozott kockázatával összefüggő kockázati tényezők további vizsgálata.

Az Európai Májkutató Társaság (EASL) dekompenzált cirrózisban szenvedő betegek kezelésére vonatkozó iránymutatása (EASL, 2018) szerint a vér normális élettani mennyiségének helyreállítása és fenntartása érdekében az albumin terlipresszinnel egyidejűleg történő alkalmazása javasolt cirrózisban szenvedő betegeknél >1a stádiumú kezdeti akut vesekárosodás esetén. Az albumint ennek megfelelően standard kezelésként alkalmazták a CONFIRM vizsgálatban mindkét vizsgálati karon. A CONFIRM vizsgálat eredményei alapján felmerült az a hipotézis, hogy a légzésműködési zavar megfigyelt magas előfordulási gyakoriságát az albumin és a terlipresszin közötti potenciális farmakodinámiás kölcsönhatás okozhatja. Az albumin és a terlipresszin kombinált alkalmazásának előny-kockázat profilja ezért további vizsgálatot igényel.

Az EU-s kísérőiratok terlipresszinbóluszt alkalmazását javasolják, bóluszt a CONFIRM vizsgálatban is alkalmaztak. Cavallin et al. vizsgálata (2016) arra utalt, hogy a folyamatos infúzió formájában adagolt terlipresszin jobb biztonságossági profillal társul, mint a bóluszt alkalmazása, így elkerülhető a terlipresszin plazmában mérhető magas csúcskoncentrációja, ezáltal pedig esetleg visszafoghatók a súlyos nemkívánatos események, például a térfogat-túlterhelés és a légzési elégtelenség. A bizonyítékok további vizsgálata volt indokolt annak tisztázása érdekében, hogy a terlipresszin előny-kockázat profilja a HRS indikációjában javítható-e a javasolt adagolás frissítésével.

A fenti egységes értékeléssel összefüggésben a PRAC úgy vélte, hogy a megfelelő eljárás során alapos felülvizsgálatra van szükség a terlipresszin HRS-ben elért előny-kockázat profiljának értékeléséhez.

Ezért 2021. december 22-én a fenti aggályok tükrében a Dán Gyógyszerügynökség a 2001/83/EC irányelv 31. cikke szerinti, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a terlipresszint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e. Az eljárás hatálya az 1-es típusú HRS indikációjára korlátozódott.

2022. szeptember 29-én a PRAC ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének megfelelően.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A terlipresszin előnyös hatását az 1-es típusú HRS kezelésében a klinikai vizsgálatokból és metaelemzésből származó bizonyítékok alapján igazoltnak tekintik, amelyek azt mutatják, hogy a terlipresszin következetes hatást gyakorol az 1-es típusú HRS visszafordítására a placebohoz és a midodrinumhoz/oktreotidhez képest. A CONFIRM vizsgálatból származó új adatok alátámasztották a terlipresszin hatásosságát az 1-es típusú HRS kezelésében az 1-es típusú HRS visszafordításának kimenetelére vonatkozóan. Ezenfelül más metaelemzések is ismertté váltak, amelyeknél hasonló hatásossági eredményekről számoltak be a terlipresszin javára. A Mallinckrodt-féle vizsgálatokból (OT-0401, REVERSE és CONFIRM) származó összesített adatok azonban azt mutatták, hogy a túlélés tekintetében a terlipresszin és a placebo között 90 napig egyetlen időpontban sem volt statisztikai különbség. Ennek megfelelően az egyetlen metaelemzés, amelyben a CONFIRM szerepel, nem talált különbséget a túlélésben a terlipresszin és a placebo között. A PRAC úgy vélte, hogy ez az eredmény aggodalomra ad okot, mivel az 1-es típusú HRS-ben szenvedő betegek számára a legfontosabb kimenetel az, hogy a túlélés nagyobb esélye révén meghosszabbodik a májátültetésre rendelkezésre álló időablak. A túlélés kimenetelével kapcsolatban azonban van némi bizonytalanság, mivel az áttekintett bizonyítékok (vizsgálatok és metaelemzések) a vizsgálatok heterogenitása miatt és a metaelemzésekben alkalmazott specifikus kiválasztási kritériumoktól függően eltérő eredményekkel szolgálnak. A legkisebb elvégzett randomizált kontrollált vizsgálatok közül néhány nem szignifikáns túlélési előnyt mutatott a terlipresszin javára, míg a legnagyobb randomizált kontrollált vizsgálatok nem. Így a vizsgálatok mérete szerint összevonva és súlyozva a túlélési előny láthatóan elvész.

A terlipresszinnel végzett kezelésre adott gyengébb reakciót vagy a reakció hiányát eredményező kockázati tényezők értékelése során megfigyelték, hogy a terlipresszin által a HRS visszafordítására kifejtett hatás arányosan csökkent, ha azt 5 mg/dl feletti kiindulási sCr-rel rendelkező betegek kezelésére alkalmazták. Az OT-0401, REVERSE és CONFIRM vizsgálatokból származó összesített adatokban továbbá az 5 mg/dl feletti kiindulási sCr-rel rendelkező betegeknél 14 nap elteltével a placebohoz képest kétszer nagyobb volt az elhalálozás kockázata. Abszolút értékben ez 27,2%-os különbség a mortalitás tekintetében a placebóval történő kezelés javára, ezért az 5 mg/dl feletti kreatininszinttel rendelkező, előrehaladott veseműködési zavarban szenvedő betegek a vizsgálatban nem tapasztaltak előnyös hatást a terlipresszinnel végzett kezelésnek köszönhetően. A PRAC megvitatta, hogy a küszöbérték (5 mg/dl feletti sCr) mennyire alkalmas a kedvezőtlen kimenetel előrejelzésére egy adott betegnél, és úgy vélte, hogy a terlipresszinnel kezelt, 1-es típusú HRS-ben szenvedő betegek összetettek, prognózisuk valószínűleg sok más fontos prognosztikai tényezőtől is függ, beleértve például az életkort, a cirrózis okát (pl. alkohol vagy nem alkohol okozta) és a komorbiditást. A CONFIRM vizsgálat Wong et al. által végzett utólagos elemzése (2022) alapján is csökkent hatásosságot és fokozott mortalitást figyeltek meg a 3-as fokozatú, krónikus májbetegségre rakódott májelégtelenségként (ACLF) meghatározott, nagyon előrehaladott májbetegségben szenvedő betegeknél. A PRAC megjegyezte, hogy ezek utólagos elemzések, amelyeket óvatosan kell értelmezni. Megjegyezték továbbá, hogy az 1-es típusú HRS egyedi eseteire vonatkozó kezelési döntéseket a kezelőorvos belátására kell bízni, mivel ezeket a betegeket az egyéni körülményeiknek megfelelően fejlett szakértői környezetben kezelik. Ezzel egyetértettek azok a szakértők, akikkel a PRAC az eljárás során konzultált. Az észrevételekkel és a megbeszéléssel összhangban a PRAC azon a véleményen volt, hogy a felülvizsgált adatok aggályokat vetnek fel a terlipresszinnel végzett kezelés előnyeivel és kockázataival kapcsolatban bizonyos betegcsoportok esetében, ezért a PRAC úgy vélte, hogy figyelmeztető mondatot kell beilleszteni a kísérőiratokba (alkalmazási előírás 4.2. és 4.4. pontja és a betegtájékoztató megfelelő pontjai), miszerint kerülni kell a terlipresszinnel végzett kezelést az 5 mg/dl feletti kiindulási kreatininszinttel rendelkező és/vagy 3-as fokozatú ACLF-ben szenvedő betegeknél.

Az értékelt biztonságossági adatok azt mutatták, hogy a 90. napig terjedő mortalitás nagyobb volt a terlipresszin esetében, mint a CONFIRM vizsgálat placebokarján. A CONFIRM vizsgálatban a terlipresszines karon nagyobb arányban jelentettek légzési elégtelenséggel, szepszissel és szeptikus sokkal összefüggő, halálos kimenetű nemkívánatos eseményeket; az összesített vizsgálati adatok elemzése hasonló eredményeket mutatott. A terlipresszines karban a leggyakrabban jelentett légúti nemkívánatos események a légzési elégtelenség, a nehézlégzés, a tüdőödéma és a pleurális folyadékgyülem voltak, ezekről az eseményekről nagyobb gyakorisággal számoltak be a terlipresszin esetében, mint a placebokaron. Az áttekintett 3 vizsgálatból származó összesített adatok alapján a PRAC megállapította, hogy a terlipresszines karban a légzési elégtelenség és a kapcsolódó nemkívánatos események előfordulási gyakorisága jelentősen magasabb volt, mint a jelenlegi alkalmazási előírás 4.8. pontja szerinti becsült incidencia, ahol például a légzési elégtelenség előfordulása jelenleg nem gyakori. A PRAC ezért úgy ítélte meg, hogy a „légzési elégtelenség”, a „tüdőödéma”, a „légzési nehézség” és a „nehézlégzés” mellékhatások előfordulási gyakoriságát frissíteni kell a kísérőiratokban. Megvitatták e reakciók előfordulási gyakoriságának nyomon követését. A szakértők egyetértettek abban, hogy a folyadéktúlterhelés nyomon követésére vonatkozó figyelmeztetés indokolt a betegek kezelésére albumint és diuretikumokat alkalmazó központok kezelési protokolljainak megfelelően, míg egyértelműen meghatározott protokoll vagy eszköz jelenleg nem ismert. A kísérőiratokban szerepelnie kell egy szövegnek, amely felvilágosítja a felíró orvosokat és a betegeket a kezelés alatt mérlegelendő rendszeres ellenőrzés követelményeiről (vérnyomás, szívfrekvencia, oxigénszaturáció, a nátrium és a kálium szérumszintje, valamint a folyadékgyengésű) és a szív- és érrendszeri vagy tüdőbetegségben szenvedő betegek kezelésében szükséges különleges ellátásról. Utasításokat kell adni továbbá arra vonatkozóan, hogy ne kezdjék meg a terlipresszinnel a kezelést azoknál a betegeknél, akiknél újonnan kialakuló légzési nehézség áll fenn vagy súlyosbodik a légzőszervi betegségük, és hogy függesszék fel a kezelést, ha a légzési elégtelenség tünetei súlyosak vagy nem múlnak el (alkalmazási előírás 4.4. pontja és a beteg tájékoztató megfelelő pontjai).

A légúti események kialakulásának kockázati tényezőit is értékelték. A CONFIRM vizsgálat utólagos alcsoportelemzése szerint a terlipresszinnel kezelt, súlyosan csökkent májfunkciójú betegek csoportjában, különösen a 3-as fokozatú ACLF-ben szenvedő és a ≥ 39 MELD pontszámú betegeknél volt a legnagyobb a kockázatkülönbség a légzési elégtelenség és a folyadéktúlterheléssel összefüggő súlyos nemkívánatos események kialakulása tekintetében a placebohoz képest. A súlyosan csökkent májfunkció és a terlipresszin okozta légzőszervi betegségekkel szembeni fokozott érzékenység közötti mechanizmus jelenleg nem tisztázott, az összefüggést más tényezők is befolyásolhatják. A PRAC megjegyezte, hogy ezek utólagos elemzések, amelyeket óvatosan kell értelmezni. Az ezen betegcsoportok esetében tapasztalható csökkent mértékű előnyös hatásokra vonatkozó következtetésekhez hasonlóan megjegyezték továbbá, hogy az 1-es típusú HRS egyedi eseteire vonatkozó kezelési döntéseket a kezelőorvos belátására kell bízni, mivel ezeket a betegeket az egyéni körülményeiknek megfelelően fejlett szakértői környezetben kezelik. Ezzel egyetértettek azok a szakértők, akikkel a PRAC az eljárás során konzultált. Az észrevételekkel és a megbeszéléssel összhangban a PRAC azon a véleményen volt, hogy a felülvizsgált adatok aggályokat vetnek fel a terlipresszinnel végzett kezelés kockázataival kapcsolatban az 1-es típusú HRS-ben szenvedő betegek bizonyos csoportjainál, ezért arra a következtetésre jutott, hogy érdemes a kísérőiratokat egy figyelmeztetéssel kiegészíteni (alkalmazási előírás 4.4. pontja és a beteg tájékoztató megfelelő pontjai) a 3-as fokozatú ACLF és/vagy a ≥ 39 MELD pontszám, valamint a légzési elégtelenség kialakulása és így a fokozott mortalitás közötti összefüggésről.

Az albuminnak a terlipresszin és a légzési elégtelenség közötti kapcsolatban betöltött módosító szerepét is megvitatták. A szérumban mért magas albuminszinttel rendelkező betegeknél terlipresszinnel történő kezelés esetén feltételezhetően nagyobb a légzési elégtelenség kockázata. A CONFIRM vizsgálatban a korábbi albumint nagyobb dózisban alkalmazták, mint az az EASL iránymutatásában ajánlott és mint amekkora dózissal azok a szakértők számoltak be, akikkel a

felülvizsgálat során konzultáltak, ez hozzájárulhatott a biztonságosságot illető fenti megállapításokhoz. A PRAC úgy ítélte meg, hogy mivel az USA és az EU között a gyakorlatban különbségek mutatkoznak, és mivel az albumin a standard ellátás részét képezi és a terlipresszin hatásossága az albumininfúziótól függ, az albumin egyidejű alkalmazását illetően nincs szükség intézkedésre. Ugyanakkor fontos a terlipresszint tartalmazó készítmények kiséri adatainak megerősítése, hogy óvatosságra intsenek, ha a terlipresszint humán albuminnal együtt alkalmazzák, és mérleget adják a humán albumin dózisának csökkentését légzési elégtelenség vagy folyadéktúlterhelés jelei vagy tünetei esetén (alkalmazási előírás 4.4. pontja és a beteg tájékoztató megfelelő pontjai).

A szepszis/szeptikus sokk eseteinek a terlipresszines kar és a placeboka között mindhárom vizsgálatban megfigyelt egyenlőtlensége, valamint az alapján, hogy a CONFIRM vizsgálatban a 7%-os (95%-os CI = 3,5, 10,5) kockázatkülönbség statisztikailag szignifikáns és a szepszis/szeptikus sokk súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű szövődmény ezeknél a betegekben (a CONFIRM vizsgálatban a szepszisben szenvedő betegek 60%-a meghalt az esemény következtében), a PRAC úgy vélte, hogy a szepszis/szeptikus sokk a terlipresszin fontos azonosított kockázata, amelyet fel kell tüntetni a kiséri adatokban a felsorolt mellékhatások között egy az ezen eseményekre vonatkozó figyelmeztetéssel együtt a felíró orvosok és a betegek számára. A kiséri adatoknak tartalmazniuk kell a fertőzésre utaló tünetek napi nyomon követésére vonatkozó utasításokat is (alkalmazási előírás 4.4. és 4.8. pontja és a vonatkozó beteg tájékoztató megfelelő pontjai).

Megvizsgálták az alkalmazás folyamatos intravénás (iv.) infúzió formájában történő alternatív módjára vonatkozó bizonyítékokat. A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai számos, a szakirodalomban közzétett vizsgálatról¹ nyújtottak be információkat, amelyek a terlipresszin folyamatos intravénás infúzió formájában történő alkalmazásának hatását tanulmányozták 1-es típusú HRS esetén, különböző helyzetekben. A PRAC megjegyezte, hogy a folyamatos infúzió biztonságosságára és hatásosságára vonatkozó adatok korlátozottak, különösen a folyamatos infúziót a bóluszinjekcióval összehasonlító vizsgálatokban. Mindazonáltal a szakirodalomból származó áttekintett vizsgálatok alapján, és különösen az ismert legnagyobb vizsgálatban (Cavallin, 2016) a terlipresszin folyamatos intravénás infúzió formájában történő alkalmazása a terlipresszin intravénás bólusz formájában való alkalmazásához hasonló reakciót mutat a kezelésre, és alacsonyabb volt a nemkívánatos események előfordulási aránya. A klinikai vizsgálatok során a kezdődózis 2 mg/nap volt. Ha nem volt megfigyelhető reakció a kezelésre, a dózis legfeljebb napi 12 mg-ig emelhető volt. Ezeknél a dózisoknál a kezeléssel összefüggő nemkívánatos események aránya még mindig alacsony volt. A terlipresszin teljes koncentrációja a vérben alacsonyabb volt az intravénás infúzió után, mint a bólusz esetében. A PRAC megjegyezte, hogy a vizsgálatok pozitív eredményeinek köszönhetően a klinikai kezelési irányelvek (EASL, 2018) és a klinikai gyakorlat kiegészült a folyamatos infúzió lehetőségével. Megjegyzendő, hogy ezeket az eredményeket az ad hoc szakértői csoport által jelentett klinikai tapasztalatok is alátámasztják. Az ad hoc szakértői csoport tagjai leírták, hogy a klinikai tapasztalataik alátámasztják a folyamatos iv. infúzió klinikai kezelési irányelvekben (EASL, 2018) megfogalmazott jelenlegi adagolási ajánlásait és két nemzeti alkalmazási előírásnak a folyamatos infúzióra mint a bóluszinfúzió alternatívájára vonatkozó frissítését, amelyet Olaszországban és Ausztriában már elvégeztek.

Összességében a bizonyítékok fentiekben bemutatott korlátai ellenére a PRAC úgy ítélte meg, hogy a terlipresszin folyamatos intravénás infúzió formájában történő alkalmazása klinikailag jelentős mértékben javítja az általános biztonságossági profilt, míg a hatásosságot nem befolyásolja; a terlipresszin alacsonyabb napi dózisa a folyamatos infúzióval összefüggő stabilabb plazmakoncentrációkkal együttesen javíthatja a biztonságossági profilt, miközben hasonló reakcióarányokat ér el. A PRAC úgy vélte, hogy a kezeléssel összefüggő (Cavallin által előre meghatározott, 2016) súlyos nemkívánatos események folyamatos infúzió esetében megfigyelt

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

csökkenése kifejezetten extrapolálható a biztonságossági felülvizsgálatban szereplő légzőszervi megbetegedések és szepszis súlyos nemkívánatos eseményeire. Továbbra is bizonytalan azonban, hogy ez az alkalmazási mód a bóluszinjekcióhoz képest csökkenti-e a légzési elégtelenség és a szepszis kockázatát. Az értékelt adatok fényében a PRAC azon a véleményen van, hogy frissíteni kell a kísérőiratokat, hogy javasolják a folyamatos infúziót a bólusz alkalmazásának alternatívájaként. Ezenfelül a gyógyszerelési hibák elkerülése érdekében világos adagolási javaslatok szükségesek az alkalmazási előírás 4.2. pontjában.

Az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatásban és egy kommunikációs tervben is megállapodtak, hogy tájékoztassák az érintett egészségügyi szakembereket a fent leírtak szerint elfogadott új ajánlásokról és kockázatminimalizáló intézkedésekről.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy véli, hogy az 1-es típusú HRS kezelésére javallott, terlipresszint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság (PRAC) megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, az 1-es típusú HRS kezelésére javallott, terlipresszint tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó farmakovigilanciái adatok értékelése alapján indított eljárást.
- A PRAC megvizsgálta az adatok összességét, beleértve a CONFIRM vizsgálatból származó klinikai adatokat, 3 vizsgálat összesített adatait (OT-0401, REVERSE, CONFIRM), valamint a forgalombahozatali engedély jogosultja(i) által írásban benyújtott adatokat. A PRAC az ad hoc szakértői csoporttal folytatott konzultáció eredményét is figyelembe vette.
- A PRAC a rendelkezésre álló hatásossági adatok (beleértve az eredeti forgalombahozatali engedély óta hozzáférhetővé vált adatokat) alapján arra a következtetésre jutott, hogy a bizonyíték nem vet fel súlyos kétségeket az 1-es típusú HRS visszafordításának kimenetelét illetően megállapított hatásossággal kapcsolatban, míg a túlélési előnyök továbbra is bizonytalanok.
- A PRAC arra a következtetésre jutott továbbá, hogy a terlipresszint tartalmazó gyógyszerek 1-es típusú HRS kezelésére történő alkalmazása a légzési elégtelenség és a szepszis/szeptikus sokk fokozott kockázatával társul. A PRAC figyelembe vette az albumin és a terlipresszin egyidejű alkalmazásának lehetséges additív hatását, mivel maga az albumin a térfogat-túlterhelés és a légzési elégtelenség kockázatával társul, és az uniós klinikai kezelési irányelvekhez képest a CONFIRM vizsgálatban összességében magasabb albumindózisokat alkalmaztak.
- A PRAC javasolta, hogy frissítsék a kísérőiratokat, hogy figyelembe vegyék a terlipresszin biztonságosságával kapcsolatos jelenlegi klinikai ismereteket az 1-es típusú HRS kezelése esetében, és egészítsék ki a légzési elégtelenséggel és a szepszissel/szeptikus sokkkal kapcsolatos figyelmeztetésekkel és óvintézkedésekkel. A PRAC azt is javasolta, hogy illesszenek be egy figyelmeztetést a terméktájékoztatóba, miszerint terlipresszinnel együtt alkalmazva az albumint körültekintően kell alkalmazni.
- A PRAC azon a véleményen volt, hogy a felülvizsgált adatok aggályokat vetnek fel a terlipresszinnel végzett kezelés előnyeivel és kockázataival kapcsolatosan bizonyos betegcsoportokban, nevezetesen az előrehaladott veseműködési zavarban [kiindulási sCR

alapján 442 µmol/l felett (5,0 mg/dl)] és a súlyos májbetegségben (3-as fokozatú ACLF és/vagy ≥39 MELD pontszám) szenvedő betegeknel, mivel a terlipresszin alkalmazása ezeknel a betegcsoportoknál a mortalitás fokozott kockázatával, csökkent hatásossággal és a nemkívánatos események, köztük a légzési elégtelenség fokozott kockázatával társul (különösen 3-as fokozatú ACLF-ben szenvedő és/vagy ≥39 MELD pontszámú betegeknel). A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy frissíteni kell a kísérőiratokat, jelezve, hogy a terlipresszin alkalmazását az 1-es típusú HRS kezelésében 442 µmol/l (5,0 mg/dl) feletti kiindulási kreatininszinttel rendelkező vagy 3-as fokozatú ACLF-ben szenvedő és/vagy ≥39 MELD pontszámú betegeknel kerülni kell, kivéve, ha az egészségügyi szakemberek úgy ítélik meg, hogy a terlipresszinnel végzett kezelés előnyei meghaladják a kockázatokat az adott betegnel.

- A PRAC további bizonyítékokat is megvizsgált a terlipresszin folyamatos intravénás infúzió formájában – az engedélyezett alkalmazási mód (bólushinjekció) alternatívájaként – történő alkalmazásával kapcsolatban. Bár a PRAC megjegyezte, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok korlátozottak, összességében mégis arra utalnak, hogy a folyamatos infúzió klinikailag jelentős mértékben javítja a terlipresszin általános biztonságossági profilját a hatásosság fenntartása mellett. Ezért kockázatminimalizálási intézkedésként a PRAC javasolta a folyamatos iv. infúzió mint alternatív alkalmazási mód hozzáadását a terméktájékoztatóhoz.
- A PRAC megállapodott továbbá az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás terjesztéséről és egy kommunikációs tervről, hogy felhívják a figyelmet az új információkra és az újonnan a terméktájékoztatóhoz adott kockázatokkal kapcsolatos figyelmeztetésekre.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy véli, hogy az 1-es típusú HRS kezelésére javallott, terlipresszint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A bizottság ennek következményeként az 1-es típusú HRS kezelésére javallott, terlipresszint tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasolt.

A CMDh álláspontja

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

Általános következtetés

A CMDh ennek következtében úgy véli, hogy az 1-es típusú HRS kezelésére javallott, terlipresszint tartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, feltéve, hogy a kísérőiratokat a fentieknek megfelelően módosítják.

A CMDh ezért az 1-es típusú HRS kezelésére javallott, terlipresszint tartalmazó gyógyszerek forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.