

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

След като разгледа преработената окончателна препоръка на PRAC от 10 юли 2014 г. във връзка с лекарствените продукти, съдържащи диацереин, CMDh се съгласи с препоръката, както е посочено по-долу:

Пълно резюме на научната оценка на лекарствени продукти, съдържащи диацереин (вж. Приложение I)

Диацереин (*diacerein*) е бавнодействащо лекарство за симптоматично лечение на остеоартрит (SYSADOA). Въпреки че механизмът му на действие не е напълно известен, той се различава от този на нестероидните противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) по това, че не инхибира синтезирането на простагландини и не влияе на техните нива. Диацереин и активният му метаболит реин са производни на антрахинона. Счита се, че диацереин действа, като блокира/намалява действието на интерлевкин-1 β – протеин, който участва в процеса на разрушаване на ставния хрущял и синовиалното възпаление (Yaron M *et al.*, 1999; Alvarez Soria *et al.*, 2008; Legendre F *et al.*, 2009).

Диацереин е показан основно за перорално лечение на остеоартрит (ОА), хронична дегенеративна болест на ставите, широко разпространена при стареещата популация. Болката и функционалното увреждане на засегнатите стави са основните проявления на остеоартрита. Правилната диагноза включва както клинични, така и радиологични критерии. Обикновено лечението включва нелекарствени терапии, например контрол на теглото, физиотерапия, упражнения, обучение на пациента, а също фармакологична интервенция. Няма съгласие относно ролята на SYSADOA при фармакологичното лечение на ОА. Най-общо терапевтичното му значение се счита за допълващо аналгетичите и противовъзпалителните лекарства.

През 2012 г. Френският национален компетентен орган (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) започва преразглеждане на съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи диацереин, като изтъква възникването на много чести храносмилателни нарушения, случаи на хепатит и сериозни кожни реакции при пациентите, лекувани с диацереин. В допълнение съгласно клиничните изпитвания и данните от литературата ефикасността при симптоматично лечение на остеоартрит изглежда е слаба, с ниско въздействие върху болката и функционалните симптоми, като не е демонстрирано понижение на приема на НСПВЛ при популацията, лекувана с диацереин.

С оглед на горепосоченото ANSM изисква PRAC да даде препоръка относно съотношението на ползите и рисковете за лекарствените продукти, съдържащи диацереин, при разрешените показания и относно това, дали разрешенията за употреба следва да бъдат продължени, изменени, спрени или оттеглени.

Въпроси, свързани с ефикасността

Като част от процедурата по сезиране, PRAC разгледа всички налични данни относно ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи диацереин.

Ефектите на диацереин върху болката и физическите функции на ставите са оценени като първични крайни точки в няколко проучвания. Структуроизменящите ефекти на диацереин, както и неговият щадящ ефект върху НСПВЛ (вторична крайна точка), също са оценени в няколко проучвания.

Двойно-слепите, плацебо-контролирани клинични изпитвания, проведени през последните 20 години, показват разнородни резултати, които могат да бъдат обяснени с обичайно високия

плацебо ефект при този вид показания. Като цяло проучванията показват умерен, но статистически значим ефект върху болката и физическите функции. Въпреки че двойно слепият метод е целенасочен при клиничните изпитвания, проведени с диацереин, има съмнения, дали това е било постигнато в практиката, като се имат предвид изключително очевидните ефекти (оцветяване на урината, диария), предизвикани от диацереин. Този въпрос не е разгледан в нито едно от изпитванията. Липсващите данни и работата с тях също са счетени за проблемни от статистическа гледна точка.

Доказателствата, получени от различни метаанализи на клиничните изпитвания, проведени с диацереин, показват малък ползотворен ефект на диацереин при лечение на ОА на коляното и тазобедрената става с използване на различни критерии за включване на клиничните изпитвания в метаанализите. Качеството на проучванията обаче е разнородно и не може да се изключи субективност на публикациите, тъй като в систематичните прегледи са включени само публикувани и непубликувани изпитвания, възложени от фирмите.

Основните проучвания, оценяващи структурната прогресия и изменящите заболяването свойства при ОА ((i)проучване Echodiah (Dougados *et al.* 2001) с 255 пациенти в рамото с диацереин и 252 пациенти в рамото с плацебо за тригодишен период лечение; и (ii) проучване Pham (2004), което обхваща 85 пациенти в рамото с диацереин и 85 пациенти в рамото с плацебо, за период от една година), не дават убедителни доказателства за ефикасността на диацереин върху болката или физическите функции. Също така в двата случая авторите на проучванията не съобщават разлика между групите, приемащи аналгетици. Единствено проучване Dougados показва ефикасност върху променливите, свързани с ползотворното въздействие на диацереин върху структурната прогресия и изменящите заболяването свойства при ОА. Във второто клинично изпитване диацереин е включен в една от контролните групи, което цели да се демонстрира ефектът на интраартикуларните инжекции хиалуронова киселина при прогресия на ОА, но това не е изпълнено. Поради това наличните данни не са достатъчни, за да се направи заключение за структуроизменящите ефекти на диацереин при остеоартрит. Няма налични данни относно потенциалния ефект на диацереин за забавяне на оперативната намеса.

На последно място, няколко двойно-слепи, рандомизирани клинични изпитвания анализират предполагаемия щадящ ефект върху НСПВЛ на диацереин като вторична крайна точка. Само в едно проучване е демонстрирана намалена употреба на НСПВЛ и поради това щадящият ефект на диацереин върху НСПВЛ не може да бъде потвърден. Потвърден е обаче щадящият ефект при употреба на парацетамол, демонстриран в четири от осем клинични изпитвания.

Въпроси, свързани с безопасността

PRAC разглежда всички налични данни от клинични проучвания, публикуваната литература и опитът след разрешаването за употреба относно безопасността на лекарствените продукти, съдържащи диацереин, по-конкретно във връзка с риска от хепатотоксичност, стомашно-чревни нарушения и кожни нарушения.

Подобно на други производни на антрахинона, диацереин има хепатотоксичен ефект, чийто механизъм на действие е неизвестен. Въпреки че е отбелязано, че данните от клинични проучвания не показват значителни разлики при чернодробни нарушения между групата, приемаща диацереин, и групата, приемаща плацебо, в повечето случаи чернодробните нарушения са в групата с диацереин. Освен това е съобщено за чернодробни реакции, включително симптоматично остро чернодробно увреждане. Около 10% от съобщените нежелани лекарствени реакции (НЛР) са чернодробни нарушения, като при над 68% от тези случаи диацереин е единственото подозирано лекарство. В допълнение два случая пораждат сериозни

опасения: един фатален случай на хепатит, за който не са открити други причини освен диацереин, и един случай на остър хепатит с хронология, която дава основания да се допусне връзка, и който няма друго обяснение.

Що се отнася до риска от стомашно-чревни нарушения, диарията е честа и очаквана реакция от диацереин. В клиничните проучвания е отбелязан слабителен ефект при до 50% от пациентите, лекувани с диацереин. Някои проучвания показват, че при лечение с диацереин 25% от пациентите с диария изпитват хронична диария, определено като диария, продължаваща повече от 4 седмици. Високият процент на отпадане в клиничните изпитвания поради диария показва, че терапията се приема по-зле в групата с диацереин, отколкото в групата с плацебо.

При спонтанни съобщавания една четвърт от сериозните стомашно-чревни случаи са свързани с диария. PRAC отбелязва също, че има спонтанни съобщения за сериозни случаи на диария с обезводняване и електролитни нарушения. Съобщени са и няколко случая на хоспитализация за допълнително изследване на събитие на диария. За PRAC това е основание за загриженост, тъй като трябва да се отбележи, че при тези изследвания пациентите се подлагат на инвазивни прегледи (напр. колоноскопия с биопсия). В допълнение лечението на диария може да изисква пациентите да бъдат подложени и на симптоматични лечения.

В заключение, след публикуване на фатален случай на токсична епидермална некролиза възникват опасения относно безопасността при приема на диацереин по отношение на риска от кожни нарушения, тъй като за диацереин има най-големи подозрения, че причинява тези събития. Настоящият преглед показва, че обрив, прурит и екзема са най-честите кожни реакции, съобщавани в клиничните изпитвания, но наличните данни след разрешаването за употреба разкриват случаи на многоформна еритема, синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN). Поради ограничената налична информация относно тези случаи PRAC не може да направи заключение за риска, но не може и да се изключи токсичността на диацереин за кожата.

В заключение прегледът установи, че най-често съобщаваните реакции с диацереин, както се очаква, са стомашно-чревни нарушения, които често са тежки и водят до усложнения като обезводняване и нарушения на баланса на течности и електролити. Съобщени са също случаи на повишение на чернодробните ензими, както и сериозни случаи, включително фатална чернодробна реакция при пациент, лекуван с диацереин.

Съотношение полза/риск

След като разгледа всички данни, предоставени от притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) в писмен вид и в хода на устното обяснение, PRAC заключи, че съотношението полза/риск за диацереин не е благоприятно за одобрените към момента показания.

Процедура на преразглеждане

Впоследствие, след като беше приета препоръката на PRAC, на срещата на PRAC през ноември 2013 г. двамата ПРУ изразиха несъгласие с първоначалната препоръка за спиране на разрешенията за употреба. ПРУ считат, че има достатъчно данни в подкрепа на ефикасността на диацереин за симптоматично лечение на остеоартрит на тазобедрената става и коляното и предлагат допълнителни мерки за свеждане до минимум на риска от диария и потенциалния риск от чернодробни реакции, свързани с диацереин.

PRAC потвърди, че е разгледал съвкупността от данни, предоставени от ПРУ в контекста на първоначалната процедура по сезиране. Въпреки това и като се имат предвид новите

предложения на ПРУ относно възможните мерки за свеждане на рисковете до минимум, PRAC извърши нова оценка на наличните данни в контекста на преразглеждането.

PRAC призна, че въпреки че нито наличните рандомизирани клинични изпитвания, нито метаанализите са безупречни, клиничните изпитвания показват умерен и статистически значим ефект на диацереин по отношение на крайните точки облекчаване на болката и функционално увреждане. Освен това метаанализите потвърждават малък, но постоянен ползотворен ефект на диацереин върху симптомите на ОА. Диацереин забавя първоначалното начало на действието и не трябва да се препоръчва при пациенти с бързо прогресиращ остеоартрит на тазобедрената става, тъй като те могат да имат по-слабо повлияване спрямо диацереин. Потвърдено е, че структуроизменящите ефекти на диацереин върху ставния хрущял при ОА и дългосрочната ефикасност не са демонстрирани в представените проучвания. Въпреки това три проучвания потвърждават наличието на остатъчен ефект. В допълнение, както е оценено по-рано, се открива щадящ парацетамол ефект (в осем изпитвания) и щадящ ефект върху НСПВЛ (в едно изпитване), но е необходимо допълнително изследване за потвърждаване на доказателствата.

По отношение на профила на безопасност за диацереин е отбелязано, че най-често съобщаваните събития при употреба на диацереин съгласно указанията на етикета (100mg/ден) в клинични изпитвания, са диарични изпражнения и диария, включително тежка диария. Отбелязано е също, че в по-голямата част от случаите индуцираната от диацереин диария започва веднага след начало на лечението и изглежда е обратима след прекъсване на лечението. Съобщени са чернодробни реакции, включително симптоматично остро увреждане на черния дроб и един фатален случай на фулминантен хепатит. За да се сведат до минимум тези рискове, са предложени няколко мерки. Те включват намаляване на количеството на препоръчителната доза в началото на лечението и нови мерки като противопоказания при пациенти с чернодробни заболявания, силна препоръка пациентите да спрат лечението веднага след възникване на диария и ограничение на употребата при пациенти на възраст над 65 години. Освен това, като се имат предвид стомашно-чревният риск и потенциалният риск за чернодробни реакции, PRAC обмисли предписването да се ограничи до специалисти с опит в лечението на остеоартрит.

Що се отнася до дозата, тъй като при някои пациенти могат да възникнат диарични изпражнения или диария след прием на две капсули дневно през първите няколко седмици от лечението, се препоръчва лечението да започне с половината от препоръчителната дневна доза, т.е. една капсула диацереин 50 mg дневно. Повечето случаи на преходна диария са съобщени през първите 2 до 4 седмици, като слабителните свойства на диацереин изглежда зависят от дозата. Отбелязано е, че при пациенти, лекувани с 50 mg/ден, са демонстрирани благоприятни резултати за основния критерий оценка на болката при движение чрез визуална аналогова скала (ВАС). Освен това в сравнително проучване на ефикасността и поносимостта на два курса на лечение с диацереин (обичайно лечение (50 mg два пъти дневно) в продължение на 3 месеца спрямо постепенно лечение (50 mg веднъж дневно в продължение на един месец, последвано от 50 mg два пъти дневно в продължение на два месеца)), броят на развилите диария пациенти на малява с около 10% в групата, лекувана с 50 mg веднъж дневно, последвано от 50 mg два пъти дневно, сравнено с групата без титриране.

PRAC счита, че е важно пациентите да спрат лечението с диацереин веднага след възникване на диария, за да се предотвратят усложнения от диарията като обезводняване и хипокалиемия. Освен това се счита за необходимо да се добавят предупреждения за пациентите, които приемат едновременно диуретици, сърдечни гликозиди или лаксативи. Направено е също заключението, че диацереин вече не трябва да се препоръчва при пациенти на възраст над 65 години, тъй като тази популация е по-податлива към усложнения вследствие на диария. Вярно е, че ОА на коляното и тазобедрената става се среща по-често при популацията в старческа възраст. Поради това диацереин продължава да бъде адекватен избор за някои пациенти за симптоматично

лечение на ОА на коляното и тазобедрената става, но се препоръчва повишено внимание, като лечението трябва да се преустанови, ако пациентите развият диария.

Във връзка с потенциалния риск от чернодробни реакции са съобщени няколко чернодробни събития, включително сериозни чернодробни реакции и един фатален случай на хепатит. PRAC изразява становището, че диацереин трябва да бъде противопоказан при пациенти с настоящи и/или минали чернодробни заболявания и че пациентите трябва да бъдат подложени на скрининг за основните причини за активно чернодробно заболяване преди начало на лечението. Информацията за продукта трябва да включва препоръката да се следи за признаци на чернодробно увреждане, като трябва да се внимава, когато диацереин се прилага едновременно с други лекарствени продукти, свързвани с чернодробно увреждане. На пациентите трябва да се препоръча да ограничат приема на алкохол, докато приемат лечение с диацереин. Освен това лечението с диацереин трябва да бъде спряно, ако се установи повишение на чернодробните ензими или се подозират признаци или симптоми на чернодробно увреждане. За да се гарантира задоволителен скрининг на пациентите в началото на лечението, PRAC препоръчва също приемът на диацереин да започва само под контрола на специалисти с опит в лечението на остеоартрит.

В допълнение, PRAC счита, че трябва ежегодно да се подават периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ). Счетено е, че не са необходими допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум в план за управлението на риска.

Общо съотношение полза/риск

Въз основа на съвкупността от наличните данни относно безопасността и ефикасността на диацереин и като се вземат предвид всички мерки за свеждане на риска до минимум, предложени по време на оценката и процедурата по преразглеждане, PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи диацереин, остава благоприятно за симптоматично лечение на остеоартрит, при условие че се направят промени в информацията за продукта и в условията.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- CHMP взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, следствие от данните за лекарствена безопасност на лекарствените продукти, съдържащи диацереин.
- PRAC разглежда всички налични данни относно ефикасността и безопасността на лекарствата, съдържащи диацереин, по-конкретно данни във връзка с риска от хепатотоксичност, стомашно-чревни нарушения и кожни реакции, осигурени от ПРУ в писмен вид и при устните разяснения;
- PRAC обмисли основанията за преразглеждане, предоставени от ПРУ в писмен вид и при устните разяснения;
- PRAC счита, че наличните данни в подкрепа на употребата на диацереин показват умерен, но статистически значим ефект при лечение на остеоартрит на коляното и тазобедрената става със забавено действие. Въпреки това лечението с диацереин не се препоръчва при пациенти с бързо прогресиращ остеоартрит на тазобедрената става, тъй като те могат да се повлияват по-слабо от диацереин.
- PRAC счита, че наличните данни от предклинични проучвания, клинични изпитвания, спонтанно съобщени случаи след разрешаване за употреба и публикуваната литература

показват, че употребата на лекарствени продукти, съдържащи диацереин, се свързва с опасения за безопасността като чести случаи на тежка диария и случаи на потенциално сериозна хепатотоксичност. Не може да се изключи рискът от кожни реакции.

- PRAC счита, че трябва да бъдат възприети няколко нови мерки за свеждане на тези рискове до минимум. Те включват препоръка лечението да започва с половината от нормалната дневна доза, противопоказание при пациенти с минали и/или настоящи чернодробни заболявания и недвусмислена препоръка пациентите да спрат лечение веднага след възникване на диария. Диацереин вече не се препоръчва при пациенти на възраст 65 години. Освен това, като се има предвид стомашно-чревният риск и потенциалният риск от чернодробни реакции, PRAC счита за необходимо да ограничи предписването до специалисти с опит в лечението на остеоартрит. В заключение е счтено за необходимо в Кратката характеристика на продукта (КХП) да се включи информацията относно риска за кожата.
- PRAC заключава, че рискът от тежка диария, свързан с употребата на лекарствени продукти, съдържащи диацереин, и възникването на потенциално тежки чернодробни реакции могат да бъдат ограничени чрез горепосочените мерки за свеждане на риска до минимум, които ще бъдат включени в КХП и ще се следят по подходящ начин с ежегодно подаване на ПАДБ.

В резултат PRAC заключава, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи диацереин, описано в Приложение I, остава благоприятно, при условие че се направят промени в информацията за продукта и в условията, както е предвидено в Приложение IV.

Становище на CMDh

След като разгледа окончателната препоръка на PRAC от 6 март 2014 г. и преработената ѝ версия, CMDh прие общите научни заключения и основанията за препоръката. Въпреки това CMDh счита, че са необходими някои промени в КХП и листовката, които да отразяват по-добре препоръката на PRAC и да коригират леките несъответствия. PRAC препоръчва лекарствените продукти, съдържащи диацереин, да не се прилагат при пациенти на възраст над 65 години, но това не е счтено за противопоказание. Поради това CMDh счита, че всяка съществуваща информация относно препоръчителната доза при популацията пациенти не трябва да бъде изтривана от точка 4.2 от КХП и точка 3 от листовката.

Също така CMDh се съгласява с PRAC, че ПАДБ трябва да се подават всяка година. Договорената нова дата на подаване на следващия ПАДБ, 31 декември 2014 г., за всички лекарствени продукти, съдържащи диацереин, ще бъде включена в списъка с референтни дати на Съюза (списъка EURD).

След като взе предвид преработената окончателна препоръка на PRAC от 10 юли 2014 г. съгласно член 107к, параграфи 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh взе становище относно изменението на условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи диацереин, относно които в Приложение III са поместени измененията в информацията за продукта, и в зависимост от условията, изложени в Приложение IV.