

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

CMD(h) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker) har gennemgået PRAC's (Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering) endelige reviderede anbefaling af 10. juli 2014 for lægemidler indeholdende diacerein, og CMD(h) tilslutter sig anbefalingen, således som det fremgår af følgende:

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder diacerein (se bilag I)

Diacerein er et langsomtvirkende lægemiddel til symptomatisk behandling af osteoarthritis (SYSADOA). Skønt dets virkningsmekanisme ikke kendes fuldstændigt, afviger det fra nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) ved ikke at hæmme syntesen af prostaglandin eller påvirke dets koncentration. Diacerein og dets aktive metabolit, rhein, er derivater af anthraquinon. Diacerein menes at virke ved at blokere/reducere virkningerne af proteinet interleukin-1 β , der medvirker ved nedbrydningen af ledbrusk og den synoviale inflammation (Yaron M. et al., 1999; Alvarez Soria et al., 2008 og Legendre F. et al., 2009).

Diacerein var hovedsagelig indiceret til oral behandling af osteoarthritis (OA), en kronisk degenerativ ledsygdom med høj prævalens i den aldrende population. Smerter og nedsat funktion af de berørte led er de vigtigste manifestationer af osteoarthritis. Diagnosen stilles på grundlag af en kombination af kliniske og radiologiske kriterier. Sædvanligvis omfatter behandlingen foruden medikamentel terapi vægtkontrol, motion og patientoplysning. Der er ikke konsensus om rollen af SYSADOA i medikamentel behandling af OA. Sædvanligvis betragtes de som et supplement til analgetiske og antiinflammatoriske lægemidler.

I 2012 indledte de franske kompetente myndigheder (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) en gennemgang af benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende diacerein, som fremhævede forekomsten af meget hyppige fordøjelsesslidelser, tilfælde af hepatitis og alvorlige hudreaktioner hos patienter behandlet med diacerein. I henhold til de kliniske undersøgelser og bibliografiske data syntes diacerein desuden kun at have svag virkning ved symptomatisk behandling af osteoarthritis, med lav virkning på smerter og funktionelle symptomer og manglende påvisning af nedsat brug af NSAID hos den behandlede patientgruppe.

Følgelig anmodede ANSM PRAC om at fremsætte en anbefaling om benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende diacerein til de godkendte indikationer og udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelserne burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Spørgsmål vedrørende virkning

Som led i denne indbringelsesprocedure gennemgik PRAC alle foreliggende data om virkningen af lægemidler indeholdende diacerein.

Virkningerne af diacerein på smerter og fysisk funktion af leddene er blevet vurderet i en række undersøgelser som primære endepunkter. Enkelte undersøgelser har ligeledes vedrørt de strukturmodificerende virkninger af diacerein og dets NSAID-besparende virkning (som sekundært endepunkt).

Dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske undersøgelser gennem de sidste tyve år har vist forskellige resultater, hvilket kan forklares ved den usædvanligt store placeboeffekt ved denne type indikationer. Alt i alt har undersøgelserne vist en beskedent, men statistisk signifikant virkning på smerter og fysisk funktion. Skønt de udførte kliniske undersøgelser med diacerein var påtænkt som dobbeltblindede, anses det for tvivlsomt, at dette blev opnået i praksis i betragtning af de meget

iøjnefaldende virkninger af diacerein (farvet urin, diarré). Dette blev ikke berørt i nogen af undersøgelseerne. Desuden blev manglende data og håndtering deraf anset for problematiske fra et statistisk synspunkt.

Den evidens, der opnåedes ved forskellige metaanalyser af de kliniske undersøgelser med diacerein, viste en lille gavnlig virkning af diacerein til behandling af osteoarthritis i knæ og hofter med forskellige kriterier for inklusion af de kliniske undersøgelser i metaanalyserne. Undersøgelseernes kvalitet var imidlertid uensartet, og der kunne ikke udelukkes publikationsbias, da de systematiske oversigter kun omfattede publicerede undersøgelser og ikke-publicerede undersøgelser sponsoreret af virksomhederne.

Hovedundersøgelserne til vurdering af virkningen på strukturel sygdomsprogression eller sygdomsmodificerende virkning ved osteoarthritis ((i) Echodiah-undersøgelsen (Dougados et al. 2001), der omfattede 255 patienter i diacerein-armen og 252 med placebo behandlet i tre år, og (ii) Pham-undersøgelsen (2004), der omfattede 85 patienter i diacerein armen og 85 på placebo i et år) gav ikke overbevisende evidens for virkning af diacerein på smerter eller fysisk funktion. Endvidere beskrev ingen af forfatterne til de to undersøgelser forskel mellem analgetikaforbruget i grupperne. Kun Dougados-undersøgelsen viste virkning på variable vedrørende gavnlig virkning af diacerein på strukturel progression eller sygdomsmodificerende egenskaber ved osteoarthritis. I den anden kliniske undersøgelse indgik diacerein i en af kontrolgrupperne i et forsøg til påvisning af virkningen af intraartikulær injektion af hyaluronsyre på progressionen af osteoarthritis, hvilket ikke kunne påvises. De foreliggende data var derfor ikke tilstrækkelige til at drage konklusioner om de strukturmodificerende virkninger af diacerein ved osteoarthritis, og der forelå ingen data vedrørende en eventuel virkning af diacerein i form af udskydelse af operation.

Endelig blev den hævdede NSAID-besparende virkning af diacerein analyseret som sekundært endepunkt i flere dobbeltblindede, randomiserede kliniske undersøgelser. Reduktion af brugen af NSAID blev kun påvist i den ene undersøgelse, hvorfor en NSAID-besparende virkning af diacerein ikke kunne bekræftes. Det vedgås dog, at der blev påvist besparende virkning på brug af paracetamol i fire ud af otte kliniske undersøgelser.

Sikkerhedsspørgsmål

PRAC gennemgik alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring vedrørende sikkerheden af lægemidler indeholdende diacerein, navnlig hvad angår risikoen for hepatotoksicitet, gastrointestinale lidelser og hudlidelser.

Diacerein har ligesom andre anthraquinonderivater hepatotoksisk virkning, hvis mekanisme er ukendt. Skønt data fra kliniske undersøgelser ikke viste signifikante forskelle i leversygdomme mellem diacerein og placebogruppen, optrådte størstedelen af leverlidelserne i gruppen på diacerein. Desuden blev der beskrevet tegn på leverreaktioner i form af symptomgivende akut leverskade. Ca. 10 % af de indberettede bivirkninger var leverlidelser, og i over 68 % af disse tilfælde var diacerein det eneste mistænkte lægemiddel. Desuden gav to tilfælde anledning til alvorlige betænkeligheder: ét ikke-fatalt tilfælde af hepatitis, i hvilket der ikke kunne findes anden årsag til hepatitis end diacerein, og ét tilfælde af akut hepatitis med påfaldende tidsmæssig sammenhæng og uden anden forklaring.

Hvad angår risiko for gastrointestinale lidelser var diarré en almindelig og forventelig reaktion på diacerein. Laksativ effekt iagttoges hos op til 50 % af patienter behandlet med diacerein i de kliniske undersøgelser. Nogle undersøgelser viste, at 25 % af patienter i behandling med diacerein fik kronisk diarré, defineret som diarré af mere end 4 ugers varighed. Den høje frafaldsandel på grund af diarré i

de kliniske undersøgelser viste, at acceptabiliteten af behandlingen var ringere i gruppen på diacerein end i placebogruppen.

I spontane indberetninger var en fjerdedel af alvorlige gastrointestinale tilfælde forbundet med diarré. PRAC bemærkede desuden, at der i spontane indberetninger blev beskrevet alvorlige tilfælde af diarré med dehydrering og elektrolytforstyrrelser. Der blev endvidere beskrevet tilfælde, hvor patienterne blev indlagt til nærmere undersøgelse af diarréhændelsen. Dette fandt PRAC betænkeligt, og det må bemærkes, at disse undersøgelser udsatte patienterne for en invasiv diagnostisk procedure (koloskopi med biopsi). Desuden kunne også behandlingen af diarré udsætte patienterne for symptomgivende behandling.

Hvad endelig angår risikoen for hudlidelser, blev der rejst sikkerhedsbetænkeligheder ved diacerein efter offentliggørelse af ét fatalt tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse, hvor diacerein var stærkest mistænkt som årsag. Nærværende gennemgang viste, at udslæt, pruritus og eksem var de oftest beskrevne hudreaktioner i de kliniske undersøgelser, men at de foreliggende data efter markedsføring omfattede tilfælde af erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). På grund af de begrænsede foreliggende oplysninger om disse tilfælde kunne PRAC ikke drage konklusioner om risikoen, men kutan toksicitet af diacerein kunne ikke udelukkes.

Som konklusion viste gennemgangen, at de oftest indberettede reaktioner med diacerein som forventet var gastrointestinale forstyrrelser, navnlig diarré, ofte svær, og medfødte komplikationer såsom dehydrering og væske- og elektrolytforstyrrelser. Desuden er der beskrevet forhøjede leverenzymen og alvorlige tilfælde, herunder en fatal leverreaktion hos en patient behandlet med diacerein.

Benefit/risk-forholdet

Efter gennemgang af alle data, der er forelagt skriftligt og ved den mundtlige fremlæggelse ved markedsføringstilladelsesindehaveren, konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende diacerein ikke er positivt til de aktuelt godkendte indikationer.

Fornyet overvejelsesprocedure

Efter vedtagelse af PRAC's anbefaling på PRAC's møde i november 2013 udtrykte to markedsføringstilladelsesindehavere sig uenige i den første anbefaling om suspendering. De pågældende markedsføringstilladelsesindehavere fandt, at der er tilstrækkelige data til støtte for virkningen af diacerein til symptomatisk behandling af osteoarthritis i hofte og knæ, og foreslog yderligere foranstaltninger til nedsættelse af risikoen for diarré og den potentielle risiko for leverreaktioner forbundet med diacerein.

PRAC erklærede at have gennemgået samtlige data, der var forelagt af markedsføringstilladelsesindehaverne i forbindelse med den første indbringelsesprocedure PRAC erklærede at have gennemgået samtlige data, der var forelagt af markedsføringstilladelsesindehaverne i forbindelse med den første indbringelsesprocedure

PRAC vedgik, at skønt hverken de foreliggende randomiseret kliniske undersøgelser eller metaanalyserne var uden fejl, viser de kliniske undersøgelser en beskedent, statistisk signifikant virkning af diacerein for endepunkterne smertelindring og funktionsnedsættelse. Desuden bekræftede metaanalyserne en lille, men konsekvent gavnlig virkning af diacerein på symptomerne af osteoarthritis. Diacerein har forsinket indsættende initial virkning og bør frarådes til patienter med hurtigt progredierende osteoarthritis i hoften, da de kan udvise svagere respons over for diacerein. Det blev på ny fremført, at diacereins strukturmodificerende virkning på brusk ved osteoarthritis og langsigtede

virkning ikke var påvist i de forelagte undersøgelser; tre af undersøgelserne bekræftede imidlertid en carry-over-virkning. Desuden kunne der som tidligere vurderet konstateres en paracetamolbesparende virkning (i otte undersøgelser) og en NSAID-besparende virkning (i én undersøgelse), men der behøvedes yderligere undersøgelser for at dette kunne anses for bevist.

Vedrørende sikkerhedsprofilen af diacerein bemærkedes det, at de hyppigst indberettede bivirkninger med diacerein anvendt som anbefalet (100 mg dagligt) var tynd afføring og diarré, herunder svær diarré. Det bemærkedes desuden, at diarré fremkaldt af diacerein i de fleste tilfælde begyndte straks efter påbegyndelse af behandlingen og syntes at være reversibel efter ophør af behandlingen. Der blev indberettet leverreaktioner, herunder symptomgivende akut leverskade og ét tilfælde af fulminant hepatitis. For at minimere disse risici blev der foreslået flere foranstaltninger. Disse bestod i nedsættelse af den anbefalede dosis ved påbegyndelse af behandlingen samt nye foranstaltninger såsom kontraindikation hos patienter med leversygdom, en streng anbefaling til patienterne om at ophøre med behandlingen ved første tegn på diarré, og begrænsninger af anvendelsen hos patienter på 65 år og derover. På baggrund af den gastrointestinale risiko og den potentielle risiko for leverreaktioner overvejede PRAC desuden at begrænse ordinationsretten til specialister med erfaring i behandling af osteoarthritis.

Hvad doseringen angår, kan nogle patienter få tynd afføring eller diarré efter indtagelse af to kapsler dagligt i de første få uger af behandlingen, hvorfor det tilrådes at påbegynde behandlingen med den halve anbefalede dosis, dvs. én kapsel af 50 mg diacerein dagligt. De fleste tilfælde af forbigående diarré indberettes i de første 2-4 uger, og diacereins laksative egenskaber synes at være dosisafhængige. Det bemærkedes, at der var gunstige resultater for det primære kriterium, smerte ved bevægelse vurderet på en analog visuel skala hos patienter behandlet med 50 mg dagligt. I en sammenlignende undersøgelse af virkningen og tolerabiliteten af to behandlingsregimener med diacerein (sædvanlig behandling (50 mg to gange dagligt i tre måneder) over for progressiv behandling (50 mg en gang dagligt i en måned efterfulgt af 50 mg to gange dagligt i to måneder)) faldt andelen af patienter, der udviklede diarré, endvidere med ca. 10 % i den gruppe, der blev behandlet med 50 mg en gang dagligt efterfulgt af 50 mg to gange dagligt, sammenlignet med gruppen uden titrering.

PRAC fandt det vigtigt, at patienterne ophører med behandlingen med diacerein ved første tegn på diarré for at undgå komplikationer af diarré, såsom dehydrering og hypokaliæmi. Desuden fandtes det nødvendigt med advarsler for patienter i samtidig behandling med diuretika, hjerteglykosider eller laksantia. Endvidere blev det konkluderet, at diacerein ikke længere burde anbefales til patienter på 65 år og derover, da denne patientpopulation er mere sårbar over for komplikationerne ved diarré. Det anerkendes, at osteoarthritis i hofte og knæ forekommer hyppigere hos den ældre population. Diacerein er derfor fortsat en relevant mulighed for nogle patienter til symptomatisk behandling af osteoarthritis i hofte og knæ, men der tilrådes forsigtighed, og patienterne skal ophøre med behandlingen, hvis der opstår diarré.

Hvad angår den potentielle risiko for leverreaktioner er der indberettet flere leverhændelser, herunder alvorlige leverreaktioner og ét fatalt tilfælde af hepatitis. PRAC fandt, at diacerein burde være kontraindiceret hos patienter med nuværende og/eller tidligere leversygdom, og at patienten burde screenes for de vigtigste årsager til aktiv hepatitissygdom før påbegyndelse af behandlingen. Produktinformationen burde afspejle anbefalingen om at overvåge tegn på leverskade og udvise forsigtighed, når diacerein anvendes sammen med andre lægemidler, der er forbundet med leverskade. Patienterne burde tilrådes at begrænse deres alkoholindtagelse under behandlingen med diacerein. Desuden burde behandlingen med diacerein seponeres ved forhøjede leverenzymers eller formodede tegn eller symptomer på leverskade. For at sikre tilstrækkelig screening af patienterne ved påbegyndelse

af behandlingen anbefalede PRAC desuden, at behandling med diacerein udelukkende indledes af specialister med erfaring i behandling af osteoarthritis.

Derudover fandt PRAC, at der burde indsendes periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR) én gang om året. Yderligere risikominimeringsforanstaltninger inden for rammerne af en risikostyringsplan ansås ikke for nødvendigt.

Samlet vurdering af benefit/risk-forholdet

På grundlag af samtlige foreliggende data om sikkerheden og virkningen af diacerein og i betragtning af de risikominimeringsforanstaltninger, der blev foreslået under vurderingen og den fornyede overvejelserprocedure, konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende diacerein fortsat var gunstigt til symptomatisk behandling af osteoarthritis under forudsætning af ændringer af produktinformationen og betingelserne.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC tog stilling til den procedure i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, der var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for lægemidler indeholdende diacerein,
- PRAC gennemgik alle foreliggende data om virkning og sikkerhed af lægemidler indeholdende diacerein, herunder data om risikoen for hepatotoksicitet, gastrointestinale lidelser og hudreaktioner, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde fremlagt skriftligt og ved de mundtlige fremlæggelser,
- PRAC gennemgik markedsføringstilladelsesindehavernes begrundelse for fornyet overvejelse, der blev fremsat skriftligt og ved de mundtlige fremlæggelser,
- PRAC fandt, at de foreliggende data til støtte for anvendelsen af diacerein har vist en beskednen, men statistisk signifikant virkning til behandling af osteoarthritis i knæ og hofte, med forsinket indsættende effekt. Behandling med diacerein frarådes dog til patienter med hurtigt progredierende osteoarthritis i hoften, da de kan udvise svagere respons over for diacerein,
- PRAC fandt, at de foreliggende data fra prækliniske undersøgelser, kliniske undersøgelser, spontane indberetninger af case-rapporter efter markedsføring og den publicerede litteratur havde vist, at anvendelse af lægemidler indeholdende diacerein er forbundet med sikkerhedsproblemer, såsom hyppige tilfælde af svær diarré og tilfælde af potentielt alvorlig hepatotoksicitet; risiko for hudreaktioner kunne ikke udelukkes,
- PRAC fandt, at der burde gennemføres flere nye foranstaltninger til minimering af disse risici. Hertil hører en anbefaling om at begynde behandlingen med det halve af den normale dagsdosis, en kontraindikation hos patienter med tidligere eller nuværende leversygdom og en klar anbefaling til patienterne om at ophøre med behandlingen ved første optræden af diarré. Desuden frarådes diacerein til patienter på 65 år og derover. På baggrund af den gastrointestinale risiko og den potentielle risiko for leverreaktioner fandt PRAC det derudover nødvendigt at begrænse ordinationsretten til specialister med erfaring i behandling af osteoarthritis. Endelig fandtes det nødvendigt at indsætte oplysninger om hudreaktioner i produktresuméet,
- PRAC konkluderede, at risikoen for svær diarré ved anvendelse af lægemidler indeholdende diacerein og forekomsten af potentielt svære leverreaktioner kunne afbødes ved ovennævnte

risikominimeringsforanstaltninger, som skal afspejles i produktresuméet og overvåges tilstrækkeligt gennem årlige periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for de i bilag I nævnte lægemidler indeholdende diacerein fortsat er positivt under forudsætning af de i bilag IV angivne ændringer af produktinformationen og betingelserne.

CMD(h)'s standpunkt

Efter at have gennemgået PRAC's endelige anbefaling af 6. marts 2014 samt PRAC's endelige reviderede anbefaling tilsluttede CMD(h) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til mennesker) sig de overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelsen for anbefalingen. CMD(h) fandt det dog nødvendigt med ændringer i produktresuméet og indlægssedlen for bedre at afspejle PRAC's anbefalinger og samtidig rette mindre uoverensstemmelser. PRAC frarådede, at lægemidler indeholdende diacerein anvendtes hos patienter på 65 år og derover, men betragtede det ikke som en kontraindikation. CMD(h) fandt derfor, at ingen af de nuværende oplysninger om den anbefalede dosis til denne patientpopulation burde slettes fra produktresuméets afsnit 4.2 og indlægssedlens afsnit 3.

CMD(h) var også enig med PRAC i, at de periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter burde indsendes årligt. Det aftalte nye dataafskæringspunkt, den 31. december 2014, for alle lægemidler indeholdende diacerein vil blive afspejlet i listen over EU-referencedatoer (EURD-listen).

Efter at have gennemgået PRAC's endelige reviderede anbefaling af 10. juli 2014 i medfør af artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2001/83/EF tilsluttede CMD(h) sig ændring af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende diacerein, for hvilke ændringerne af produktinformationen fremgår af bilag III, under den betingelse, der fremgår af bilag IV.