

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), αφού εξέτασε την αναθεωρημένη τελική σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) της 10ης Ιουλίου 2014 σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν διακερεΐνη, συμφωνεί με την εν λόγω σύσταση, για τους ακόλουθους λόγους:

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη (βλ. Παράρτημα I)

Η διακερεΐνη ανήκει στην κατηγορία των βραδέως δρώντων συμπτωματικών φαρμάκων για την οστεοαρθρίτιδα (SYSADOA). Παρότι ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι πλήρως γνωστός, διαφέρει από αυτόν των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) καθώς δεν αναστέλλει τη σύνθεση προσταγλανδίνης ούτε επηρεάζει τα επίπεδά της. Η διακερεΐνη και ο δραστικός μεταβολίτης της, η ρεΐνη, είναι παράγωγα ανθρακινόνης. Εικάζεται ότι η διακερεΐνη δρα αναστέλλοντας/μειώνοντας τη δράση της ιντερλευκίνης-1β, μιας πρωτεΐνης που συμμετέχει στη διαδικασία καταστροφής του αρθρικού χόνδρου και δημιουργίας αρθρικής φλεγμονής (Yaron M *et al.*, 1999, Alvarez Soria *et al.*, 2008, Legendre F *et al.*, 2009).

Η διακερεΐνη ενδείκνυται κυρίως για την από του στόματος θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας (OA), μιας χρόνιας εκφυλιστικής νόσου των αρθρώσεων με υψηλό επιπολασμό σε πληθυσμούς ηλικιωμένων. Οι κύριες εκδηλώσεις της οστεοαρθρίτιδας είναι πόνος και λειτουργική αναπηρία των προσβεβλημένων αρθρώσεων. Η σωστή διάγνωση πραγματοποιείται με βάση κλινικά και ακτινολογικά κριτήρια. Γενικά, η αγωγή συνίσταται σε μη φαρμακευτικές θεραπείες, όπως έλεγχος βάρους, φυσιοθεραπείες, άσκηση, ενημέρωση του ασθενή, αλλά και σε φαρμακευτική παρέμβαση. Δεν υπάρχει ομόφωνη άποψη σχετικά με τον ρόλο των SYSADOA στη φαρμακευτική θεραπεία της OA. Γενικά, ο ρόλος τους στη θεραπεία κρίνεται ως συμπληρωματικός στα αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Το 2012, η αρμόδια εθνική αρχή της Γαλλίας (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) κίνησε διαδικασία εξέτασης της σχέσης οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη, στο πλαίσιο της οποίας υπογραμμίστηκε η εμφάνιση πολύ συχνών πεπτικών διαταραχών, περιστατικών ηπατίτιδας και σοβαρών δερματικών αντιδράσεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διακερεΐνη. Επιπλέον, σύμφωνα με τις κλινικές δοκιμές και τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η αποτελεσματικότητα στη συμπτωματική θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας φαίνεται περιορισμένη, με χαμηλή επίδραση στον πόνο και στα λειτουργικά συμπτώματα, ενώ παράλληλα δεν υπάρχει κανένα αποδεικτικό στοιχείο για τη μείωση της λήψης ΜΣΑΦ από τον πληθυσμό που έλαβε θεραπεία με διακερεΐνη.

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, η ANSM ζήτησε από την PRAC να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη στις εγκεκριμένες ενδείξεις, καθώς και κατά πόσον οι άδειες κυκλοφορίας των εν λόγω προϊόντων πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν.

Ζητήματα αποτελεσματικότητας

Στο πλαίσιο της εν λόγω διαδικασίας παραπομπής, η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη.

Τα αποτελέσματα της διακερεΐνης στον πόνο και στη φυσική δραστηριότητα των αρθρώσεων έχουν αξιολογηθεί ως πρωτεύοντα τελικά σημεία σε αρκετές μελέτες. Σε μερικές μελέτες έχουν αξιολογηθεί και

οι επιδράσεις της διακερεΐνης σε ό,τι αφορά την τροποποίηση της δομής, όπως επίσης και η επίδρασή της στην ελαχιστοποίηση της λήψης ΜΣΑΦ (δευτερεύον τελικό σημείο).

Οι διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές που διενεργήθηκαν κατά την τελευταία 20ετία έδειξαν ετερογενή αποτελέσματα, τα οποία μπορούν ενδεχομένως να ερμηνευθούν από τη συνήθη σημαντική επίδραση του εικονικού φαρμάκου που παρατηρείται σε τέτοιου είδους ενδείξεις. Γενικά, οι μελέτες έδειξαν μέτρια μεν αλλά στατιστικά σημαντική επίδραση στον πόνο και στη φυσική δραστηριότητα. Ωστόσο, παρότι η διπλή τυφλοποίηση ήταν ένα επιδιωκόμενο μεθοδολογικό χαρακτηριστικό των κλινικών δοκιμών που διενεργήθηκαν με τη διακερεΐνη, η επίτευξη της τυφλοποίησης στην πράξη θεωρήθηκε αμφίβολη, λόγω των πολύ εμφανών επιδράσεων της διακερεΐνης (χρωματισμός των ούρων, διάρροια). Το ζήτημα αυτό δεν διευθετήθηκε σε καμία από τις δοκιμές. Επιπλέον, τα ελλιπή δεδομένα και ο τρόπος χειρισμού τους θεωρήθηκαν προβληματικά από στατιστικής απόψεως.

Τα αποδεικτικά στοιχεία που προέκυψαν από διάφορες μετα-αναλύσεις των κλινικών δοκιμών που διενεργήθηκαν με τη διακερεΐνη έδειξαν μικρή ευεργετική επίδραση της διακερεΐνης στη θεραπεία της ΟΑ γόνατος και ισχίου, με διάφορα κριτήρια συμπερίληψης των κλινικών δοκιμών στις μετα-αναλύσεις. Ωστόσο, οι μελέτες χαρακτηρίστηκαν από ετερογενή ποιότητα και τα σφάλματα δημοσίευσης δεν μπορούν να αποκλειστούν, καθώς στις συστηματικές επισκοπήσεις συμπεριλήφθηκαν μόνο δημοσιευμένες και μη δημοσιευμένες δοκιμές οι οποίες διενεργήθηκαν με τη χορηγία των εταιρειών.

Από τις βασικές μελέτες αξιολόγησης της εξέλιξης ή των τροποποιητικών ιδιοτήτων στην ΟΑ ((i) η μελέτη Echodiah (Dougados *et al.* 2001) με 255 ασθενείς στο σκέλος της διακερεΐνης και 252 ασθενείς στο σκέλος εικονικού φαρμάκου στο πλαίσιο τριετούς θεραπείας και (ii) η μελέτη Pham (2004) στην οποία μετείχαν 85 ασθενείς στο σκέλος της διακερεΐνης και 85 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου για ένα έτος) δεν προέκυψαν πειστικές αποδείξεις σχετικά με την αποτελεσματικότητα της διακερεΐνης στον πόνο ή στη φυσική δραστηριότητα. Επιπλέον, σε αμφότερες τις περιπτώσεις οι συντάκτες της μελέτης δεν ανέφεραν καμία διαφορά μεταξύ των ομάδων σε ό,τι αφορά την κατανάλωση αναλγητικών. Μόνο η μελέτη Dougados έδειξε αποτελεσματικότητα σε μεταβλητές που σχετίζονται με την ευεργετική επίδραση της διακερεΐνης στη δομική εξέλιξη ή στις τροποποιητικές της ΟΑ ιδιότητες. Στη δεύτερη κλινική δοκιμή, η οποία είχε ως στόχο την κατάδειξη της επίδρασης των ενδοαρθρικών ενέσεων υαλουρονικού οξέος στην εξέλιξη της ΟΑ, η διακερεΐνη χορηγήθηκε σε μία από τις ομάδες ελέγχου, χωρίς ωστόσο να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα των εν λόγω ενέσεων. Συνεπώς, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν ήταν επαρκή για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τις τροποποιητικές της δομής επιδράσεις της διακερεΐνης στην οστεοαρθρίτιδα, ούτε υπήρχαν δεδομένα σχετικά με τη δυνητική επίδραση της διακερεΐνης στην καθυστέρηση της χειρουργικής επέμβασης.

Τέλος, αρκετές διπλές τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ανέλυσαν την εικαζόμενη επίδραση της διακερεΐνης σε ό,τι αφορά την ελαχιστοποίηση της χρήσης ΜΣΑΦ, ως δευτερεύον τελικό σημείο. Η μείωση της χρήσης ΜΣΑΦ παρατηρήθηκε μόνο σε μία μελέτη και, ως εκ τούτου, η επίδραση της διακερεΐνης σε ό,τι αφορά την ελαχιστοποίηση της χρήσης ΜΣΑΦ δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί. Ωστόσο, έγινε αποδεκτό ότι σε τέσσερις από τις οκτώ κλινικές δοκιμές καταδείχθηκε επίδραση στην ελαχιστοποίηση της χρήσης παρακεταμόλης.

Ζητήματα ασφάλειας

Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, τα οποία αντλήθηκαν από κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και την εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη, ιδίως σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας, γαστρεντερικών διαταραχών και δερματικών διαταραχών.

Η διακερεΐνη, όπως και τα υπόλοιπα παράγωγα ανθρακινόνης, έχει ηπατοτοξική επίδραση χωρίς να είναι γνωστός ο μηχανισμός δράσης της. Παρότι επισημάνθηκε ότι τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες δεν έδειξαν καμία σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε διακερεΐνη και της ομάδας εικονικού φαρμάκου σε ό,τι αφορά τις ηπατικές διαταραχές, η εμφάνισή τους ήταν κατά κύριο λόγο συχνότερη στην ομάδα διακερεΐνης. Επιπλέον, αναφέρθηκαν αποδεικτικά στοιχεία ηπατικών αντιδράσεων, περιλαμβανομένης της συμπτωματικής οξείας ηπατικής βλάβης. Περίπου το 10% των αναφερθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών αφορούσε ηπατικές διαταραχές και, σε ποσοστό άνω του 68% αυτών, η διακερεΐνη ήταν η μοναδική ύποπτη φαρμακευτική ουσία. Επιπλέον, δύο περιστατικά ήγειραν σοβαρές ανησυχίες: ένα θανατηφόρο περιστατικό ηπατίτιδας το οποίο δεν μπορούσε να αποδοθεί σε καμία άλλη αιτία ηπατίτιδας πέραν της διακερεΐνης και ένα περιστατικό οξείας ηπατίτιδας με υποδηλούμενη χρονολογική συσχέτιση αλλά χωρίς καμία άλλη αιτιολόγηση.

Σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο γαστρεντερικών διαταραχών, η διάρροια ήταν μια συχνή και αναμενόμενη αντίδραση της διακερεΐνης. Υπακτική δράση παρατηρήθηκε σε έως και 50% των ασθενών που έλαβαν διακερεΐνη στις κλινικές μελέτες. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι το 25% των ασθενών που εμφάνισαν διάρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διακερεΐνη εμφάνισαν χρόνια μορφή αυτής, η οποία ορίζεται ως διάρροια που επιμένει για περισσότερες από 4 εβδομάδες. Το υψηλό ποσοστό των ασθενών που εγκατέλειψαν τη θεραπεία στις κλινικές μελέτες λόγω διάρροιας έδειξε ότι η αποδεκτότητα της θεραπείας ήταν μικρότερη στην ομάδα που έλαβε διακερεΐνη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Στις αυθόρμητες αναφορές, το ένα τέταρτο των σοβαρών γαστρεντερικών συμβαμάτων σχετιζόνταν με διάρροια. Η PRAC επεσήμανε επίσης ότι οι αυθόρμητες κοινοποιήσεις που αναφέρθηκαν αφορούσαν σοβαρά περιστατικά διάρροιας με αφυδάτωση και διαταραχές ηλεκτρολυτών. Επίσης, αναφέρθηκαν ορισμένες περιπτώσεις νοσηλείας για την περαιτέρω διερεύνηση των συμβαμάτων διάρροιας. Για την PRAC, το γεγονός αυτό αποτελεί ανησυχία, ενώ πρέπει να σημειωθεί ότι στο πλαίσιο των εν λόγω διερευνήσεων οι ασθενείς υποβάλλονται σε επεμβατικές εξετάσεις (ήτοι κολονοσκόπηση με βιοψία). Επιπλέον, η διαχείριση της διάρροιας θα μπορούσε να εκθέσει τους ασθενείς σε συμπτωματικές θεραπείες.

Τέλος, σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο δερματικών διαταραχών, εγέρθηκαν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια της διακερεΐνης μετά από την κοινοποίηση ενός θανατηφόρου περιστατικού τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, στο οποίο η διακερεΐνη ήταν η πλέον ύποπτη φαρμακευτική ουσία για την πρόκληση του συμβάματος. Η παρούσα επανεξέταση έδειξε ότι οι συχνότερες δερματικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές ήταν εξάνθημα, κνησμός και έκζεμα, τα δε διαθέσιμα μετεγκριτικά δεδομένα έδειξαν περιστατικά πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με τα συγκεκριμένα περιστατικά, η PRAC δεν μπόρεσε να διατυπώσει συμπέρασμα σχετικά με τον συγκεκριμένο κίνδυνο, ωστόσο η δερματική τοξικότητα της διακερεΐνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Συμπερασματικά, η επανεξέταση έδειξε ότι οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες της διακερεΐνης ήταν, όπως ήταν αναμενόμενο, γαστρεντερικές διαταραχές, ιδίως διάρροιες, οι οποίες συχνά ήταν σοβαρές και οδηγούσαν σε επιπλοκές όπως αφυδάτωση και διαταραχές του ισοζυγίου ρευστών και ηλεκτρολυτών. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αύξησης των ηπατικών ενζύμων, καθώς επίσης και σοβαρά περιστατικά, περιλαμβανομένου ενός θανατηφόρου περιστατικού ηπατικής αντίδρασης σε ασθενή που έλαβε θεραπεία με διακερεΐνη.

Σχέση οφέλους-κινδύνου

Έχοντας λάβει υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ τόσο γραπτώς όσο και κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου

των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη δεν είναι θετική για τις επί του παρόντος εγκεκριμένες ενδείξεις.

Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά από την έκδοση της σύστασης της PRAC κατά τη διάρκεια της συνεδριάσής της τον Νοέμβριο του 2013, δύο ΚΑΚ εξέφρασαν τη διαφωνία τους ως προς την αρχική σύσταση αναστολής. Οι ΚΑΚ έκριναν ότι υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας της διακερεΐνης στη συμπτωματική θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας ισχίου και γόνατος και πρότειναν περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης διάρροιας και του δυνητικού κινδύνου ηπατικών αντιδράσεων που σχετίζονται με τη διακερεΐνη.

Η PRAC επιβεβαίωσε ότι στο πλαίσιο τις αρχικής διαδικασίας παραπομπής είχε λάβει υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υπέβαλαν οι ΚΑΚ. Παρά το γεγονός αυτό, και λαμβάνοντας υπόψη τις νέες προτάσεις των ΚΑΚ σχετικά με τα πιθανά μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων, η PRAC διεξήγαγε νέα αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων στο πλαίσιο της διαδικασίας επανεξέτασης.

Η PRAC αναγνώρισε ότι παρότι οι διαθέσιμες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές και οι μετα-αναλύσεις παρουσιάζουν σφάλματα, οι κλινικές δοκιμές δείχνουν μέτρια και στατιστικά σημαντική επίδραση της διακερεΐνης στα τελικά σημεία ανακούφισης από τον πόνο και λειτουργικής αναπηρίας. Επιπλέον, οι μετα-αναλύσεις επιβεβαίωσαν μια μικρή αλλά συνεχή ευεργετική επίδραση της διακερεΐνης στα συμπτώματα της ΟΑ. Η διακερεΐνη χαρακτηρίζεται από καθυστερημένη έναρξη της δράσης της και δεν πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς με ταχεία προοδευτική οστεοαρθρίτιδα ισχίου, καθώς οι εν λόγω ασθενείς ενδέχεται να έχουν μικρότερη απόκριση στη διακερεΐνη. Επισημάνθηκε εκ νέου ότι οι υποβληθείσες μελέτες δεν έδειξαν επιδράσεις της διακερεΐνης στην τροποποίηση της δομής του χόνδρου στην ΟΑ, ούτε και μακροχρόνια αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, τρεις μελέτες επιβεβαίωσαν την ύπαρξη συνεχούς επίδρασης. Επιπλέον, όπως αξιολογήθηκε και προηγουμένως, θα μπορούσε να προσδιοριστεί επίδραση στην ελαχιστοποίηση χρήσης παρακεταμόλης (σε οκτώ δοκιμές) και στην ελαχιστοποίηση χρήσης ΜΣΑΦ (σε μία δοκιμή), αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη συγκέντρωση περισσότερων αποδεικτικών στοιχείων.

Σε ό,τι αφορά την εικόνα ασφάλειας της διακερεΐνης, επισημάνθηκε ότι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με τη διακερεΐνη, όταν αυτή χρησιμοποιήθηκε σύμφωνα με τις ενδείξεις (100 mg/ημέρα) στις κλινικές δοκιμές, ήταν χαλαρά κόπρανα και διάρροια, περιλαμβανομένης της σοβαρής διάρροιας. Τονίστηκε επίσης ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων η οφειλόμενη στη διακερεΐνη διάρροια εμφανίστηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και φαίνεται να είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή αυτής. Αναφέρθηκαν ηπατικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της συμπτωματικής οξείας ηπατικής βλάβης και ενός θανατηφόρου περιστατικού οξείας ηπατίτιδας. Για την ελαχιστοποίηση των εν λόγω κινδύνων προτάθηκαν αρκετά μέτρα. Σε αυτά περιλαμβάνονται η μείωση της συνιστώμενης δοσολογίας κατά την έναρξη της θεραπείας και η υιοθέτηση νέων μέτρων, όπως η προσθήκη αντένδειξης της χρήσης σε ασθενείς με ηπατική νόσο, η αυστηρή σύσταση προς τους ασθενείς για την άμεση διακοπή της θεραπείας σε περίπτωση διάρροιας και ο περιορισμός της χρήσης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη τον γαστρεντερικό κίνδυνο και τον δυνητικό κίνδυνο ηπατικών αντιδράσεων, η PRAC εξέτασε τη δυνατότητα συνταγογράφησης μόνο από εξειδικευμένο προσωπικό με εμπειρία στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας.

Σε ό,τι αφορά τη δοσολογία, καθώς μετά τη λήψη δύο καψακίων την ημέρα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας ορισμένοι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν μαλακά κόπρανα ή διάρροια, η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται με τη χορήγηση της μισής συνιστώμενης ημερήσιας δόσης, ήτοι με ένα καψάκιο διακερεΐνης των 50 mg την ημέρα. Τα περισσότερα περιστατικά παροδικής διάρροιας αναφέρονται τις πρώτες 2 έως 4 εβδομάδες της

θεραπείας, οι δε υπακτικές ιδιότητες της διακερεΐνης φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενες. Επισημάνθηκε ότι σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δόση 50 mg/ημέρα παρατηρήθηκαν θετικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά το πρωτεύον κριτήριο, ήτοι την αξιολόγηση του πόνου κατά την κίνηση του ασθενούς, με τη χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας. Επιπλέον, σε μια συγκριτική μελέτη για την αποτελεσματικότητα και την ανεκτικότητα των δύο θεραπευτικών σχημάτων της διακερεΐνης (συνήθους αγωγή 50 mg δύο φορές ημερησίως) για τρεις μήνες έναντι προοδευτικής αγωγής (50 mg μία φορά ημερησίως για έναν μήνα και στη συνέχεια 50 mg δύο φορές ημερησίως για δύο μήνες), το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν διάρροια μειώθηκε κατά 10% περίπου στην ομάδα που έλαβε 50mg μία φορά ημερησίως και στη συνέχεια 50mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε τιτλοδότηση.

Η PRAC έκρινε ότι είναι σημαντικό οι ασθενείς να διακόπτουν τη θεραπεία με διακερεΐνη αμέσως μόλις εμφανίσουν διάρροια, προκειμένου να αποφευχθούν τυχόν επιπλοκές της διάρροιας όπως η αφυδάτωση και η υποκαλιαιμία. Επιπλέον, κρίθηκαν απαραίτητες οι προειδοποιήσεις προς τους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διουρητικά, καρδιακές γλυκοσίδες ή υπακτικά. Εξήχθη επίσης το συμπέρασμα ότι η διακερεΐνη δεν πρέπει να συνιστάται σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς ο συγκεκριμένος πληθυσμός ασθενών είναι πιο ευάλωτος σε επιπλοκές της διάρροιας. Είναι γεγονός ότι η ΟΑ ισχίου και γονάτου παρατηρείται πολύ συχνότερα σε ηλικιωμένο πληθυσμό. Για τον λόγο αυτό, η διακερεΐνη παραμένει μια καλή επιλογή για ορισμένους ασθενείς για την συμπτωματική αγωγή της ΟΑ ισχίου και γονάτου. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή και οι ασθενείς πρέπει να σταματούν την αγωγή εάν εμφανίσουν διάρροια.

Σε ό,τι αφορά τον δυνητικό κίνδυνο ηπατικών αντιδράσεων, αναφέρθηκαν αρκετά ηπατικά συμβάματα, περιλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων και ενός θανατηφόρου περιστατικού ηπατίτιδας. Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι η διακερεΐνη πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με τρέχουσα ηπατική νόσο ή/και με ιστορικό της νόσου, καθώς επίσης και ότι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για μείζονες αιτίες ενεργού ηπατικής νόσου πριν από την έναρξη της θεραπείας. Στις πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να αντανakλάται η σύσταση περί παρακολούθησης των ενδείξεων ηπατικής βλάβης, ενώ προσοχή απαιτείται κατά τη συντρέχουσα χορήγηση διακερεΐνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με ηπατικές βλάβες. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι οφείλουν να περιορίζουν την κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διακερεΐνη. Επιπλέον, η θεραπεία με διακερεΐνη πρέπει να διακόπτεται εάν παρατηρηθούν αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων ή εάν εντοπισθούν ύποπτες ενδείξεις ή συμπτώματα ηπατικής βλάβης. Για τη διασφάλιση του κατάλληλου ελέγχου των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας, η PRAC συνιστά επίσης την έναρξη της θεραπείας με διακερεΐνη αποκλειστικά από ειδικευμένο προσωπικό με εμπειρία στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας.

Επιπλέον, η PRAC έκρινε ότι οι εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ) πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσια βάση. Δεν κρίθηκε απαραίτητο να ληφθούν πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου στο πλαίσιο σχεδίου διαχείρισης κινδύνου.

Συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου

Βάσει του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της διακερεΐνης, και λαμβάνοντας υπόψη όλα τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που προτάθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αξιολόγησης και επανεξέτασης, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη παραμένει θετική για τη συμπτωματική θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας, υπό την προϋπόθεση της τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος και των όρων της άδειας κυκλοφορίας.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν διακερεΐνη.
- Η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη, ιδίως σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο ηπατοτοξικότητας, γαστρεντερικών διαταραχών και δερματικών αντιδράσεων, τα οποία υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ τόσο γραπτώς όσο και κατά τη διάρκεια των προφορικών εξηγήσεων.
- Η PRAC εξέτασε τους λόγους επανεξέτασης που υπέβαλαν γραπτώς και κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων οι ΚΑΚ.
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα υποστηρικτικά δεδομένα για τη χρήση της διακερεΐνης έχουν δείξει μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική επίδραση στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος και του ισχίου, με καθυστερημένη επίδραση. Ωστόσο, η θεραπεία με διακερεΐνη δεν συνιστάται σε ασθενείς με ταχεία προοδευτική οστεοαρθρίτιδα ισχίου, καθώς οι εν λόγω ασθενείς ενδέχεται να έχουν μικρότερη απόκριση στη διακερεΐνη.
- Η PRAC έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα από προκλινικές μελέτες, κλινικές δοκιμές, αυθόρμητες αναφορές περιστατικών από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία καταδεικνύουν ότι η χρήση προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη σχετίζεται με ανησυχίες που αφορούν την ασφάλεια, όπως συχνά περιστατικά σοβαρής διάρροιας και περιστατικά δυνητικά σοβαρής ηπατοτοξικότητας. Ο κίνδυνος δερματικών αντιδράσεων δεν μπορεί να αποκλειστεί.
- Η PRAC έκρινε ότι για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων αυτών πρέπει να εφαρμοσθούν αρκετά νέα μέτρα. Σε αυτά περιλαμβάνονται σύσταση για έναρξη της θεραπείας με τη μισή της κανονικής ημερήσιας δόσης, αντένδειξη σε ασθενείς με ιστορικό ή/και τρέχουσα ηπατική νόσο και σαφή σύσταση προς τους ασθενείς για διακοπή της θεραπείας αμέσως μόλις εμφανιστεί διάρροια. Επίσης, η διακερεΐνη δεν συνιστάται πλέον για χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Επιπλέον, δεδομένου του γαστρεντερικού κινδύνου και του δυνητικού κινδύνου ηπατικών αντιδράσεων, η PRAC έκρινε απαραίτητο τον περιορισμό της συνταγογράφησης, δηλαδή να γίνεται αποκλειστικά από εξειδικευμένο προσωπικό με εμπειρία στη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας. Τέλος, στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) κρίθηκε απαραίτητη η προσθήκη πληροφοριών σχετικά με τον δερματικό κίνδυνο.
- Η PRAC απεφάνθη ότι ο κίνδυνος σοβαρής διάρροιας που σχετίζεται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη και η εμφάνιση δυνητικά σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων μπορούν να περιοριστούν με τα προαναφερθέντα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, τα οποία πρέπει να αντανακλώνται στην ΠΧΠ και να παρακολουθούνται δεόντως με την υποβολή ετήσιων ΕΠΠΑ.

Κατά συνέπεια, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη και τα οποία παρατίθενται στο παράρτημα I παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος και των όρων που αναφέρονται στο παράρτημα IV.

Θέση της CMDh

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), αφού εξέτασε την τελική σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) της 6^{ης} Μαρτίου 2014 και την αναθεωρημένη τελική σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων. Ωστόσο, η CMDh έκρινε ότι απαιτούνται ορισμένες αλλαγές στην ΠΧΠ και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, προκειμένου να αντανakλώνται καλύτερα οι συστάσεις της PRAC και να διευθετηθούν κάποιες ήσσονος σημασίας αποκλίσεις. Η PRAC εισηγήθηκε τη μη χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, χωρίς ωστόσο να κρίνει ότι αυτό αποτελεί αντένδειξη. Ως εκ τούτου, η CMDh έκρινε ότι οι υπάρχουσες πληροφορίες σχετικά με τη συνιστώμενη δόση για τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών δεν πρέπει να διαγραφούν από την παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ και την παράγραφο 3 του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Η CMDh συμφώνησε επίσης με την PRAC ότι οι ΕΠΠΑ πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσια βάση. Η συμφωνηθείσα νέα καταληκτική ημερομηνία υποβολής της 31ης Δεκεμβρίου 2014 για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν διακερεΐνη θα προστεθεί στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD).

Έχοντας λάβει υπόψη τη αναθεωρημένη τελική σύσταση της PRAC της 10^{ης} Ιουλίου 2014 βάσει του άρθρου 107ια παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh διαμόρφωσε τη θέση της επί της τροποποίησης των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν διακερεΐνη. Οι τροποποιήσεις των σχετικών πληροφοριών προϊόντος παρατίθενται στο παράρτημα III, υπό τον όρο που ορίζεται στο παράρτημα IV.