

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El CMDh, tras examinar la recomendación del PRAC revisada, de 10.07.2014, en relación con los medicamentos que contienen diacereína, concuerda con el contenido de la misma en los siguientes términos:

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos que contienen diacereína (ver Anexo I)

La diacereína es un fármaco sintomático de acción lenta empleado en el tratamiento de la artrosis (SYSADOA). Aunque no se conoce plenamente su mecanismo de actuación, difiere del de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ya que no inhibe la síntesis de las prostaglandinas ni afecta a sus niveles. La diacereína y su metabolito activo, la reína, son derivados de las antraquinonas. Se cree que la diacereína actúa bloqueando/reduciendo la actividad de la interleucina-1 β , una proteína que participa en el proceso de destrucción del cartílago articular y de inflamación sinovial (Yaron M et al., 1999; Álvarez Soria et al., 2008; Legendre F et al., 2009).

La diacereína estaba indicada principalmente como tratamiento oral para la artrosis, una patología de degeneración articular crónica con una elevada prevalencia en la población de más edad. El dolor y la discapacidad funcional de las articulaciones afectadas son las principales manifestaciones de la artrosis. El diagnóstico correcto se basa en criterios clínicos y radiológicos. Generalmente, el tratamiento incluye terapias no farmacológicas como el control del peso, la fisioterapia, el ejercicio y la educación del paciente, además de la intervención farmacológica. No existe consenso sobre el papel de los SYSADOA en el tratamiento farmacológico de la artrosis. En general, su función en la terapia se considera complementaria a la de los analgésicos y los fármacos antiinflamatorios.

En 2012, la Autoridad competente nacional de Francia (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) inició una revisión de la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen diacereína que destacó la aparición muy frecuente de trastornos digestivos, casos de hepatitis y reacciones cutáneas graves en pacientes tratados con diacereína. Además, y de acuerdo con los ensayos clínicos y los datos de la bibliografía científica, la eficacia era escasa en el tratamiento sintomático de la artrosis con un leve efecto sobre el dolor y los síntomas funcionales y no se pudo demostrar que el uso de AINE sea menor en la población tratada con diacereína.

Habida cuenta de las consideraciones anteriores, la ANSM solicitó al PRAC que emitiera una recomendación sobre la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen diacereína en las indicaciones autorizadas y sobre si las autorizaciones de comercialización debían mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse.

Aspectos relacionados con la eficacia

Como parte de este procedimiento de arbitraje, el PRAC revisó todos los datos disponibles sobre la eficacia de los medicamentos que contienen diacereína.

Los efectos de la diacereína sobre el dolor y la función física de las articulaciones han sido evaluados en numerosos estudios como parámetros principales. En algunos estudios, también se han analizado los efectos de la diacereína sobre la modificación de la estructura y sobre la reducción del consumo de AINE (parámetro secundario).

Los ensayos clínicos doble ciego y controlados con placebo realizados durante los últimos 20 años han demostrado resultados heterogéneos que podrían explicarse por el marcado efecto placebo en este tipo de indicaciones. En general, los estudios han puesto de manifiesto la existencia de un efecto leve pero estadísticamente significativo sobre el dolor y la función física. Sin embargo, aunque una característica

metodológica prevista para los ensayos clínicos realizados con la diacereína era la de doble ciego, se consideró dudoso haberla mantenido en la práctica debido a los efectos tan evidentes (coloración de la orina, diarrea) provocados por la diacereína. No se abordó este extremo en ninguno de los ensayos. Además, se consideró que la insuficiencia de datos y su tratamiento resultaban problemáticos desde el punto de vista estadístico.

Las evidencias obtenidas en diferentes metaanálisis de los ensayos clínicos realizados con la diacereína demostraron un ligero efecto benéfico en el tratamiento de la artrosis de rodilla y de cadera con distintos criterios para la inclusión de los ensayos clínicos en los metaanálisis. No obstante, la calidad de los estudios era heterogénea y no cabe descartar que sesgada, ya que en las revisiones sistemáticas solo se incluyeron los ensayos publicados y los no publicados patrocinados por las empresas.

Los principales estudios en los que se evaluó la progresión estructural o las propiedades de modificación de la enfermedad en la artrosis [(i) en el estudio Echodiah (Dougados et al. 2001) con 255 pacientes en el grupo de tratamiento con diacereína y 252 en el grupo que recibió placebo durante tres años; y (ii) el estudio Pham (2004) en el que participaron 85 pacientes en el grupo de tratamiento con diacereína y 85 en el tratado con placebo durante un año] no se encontraron pruebas claras de la eficacia de la diacereína sobre el dolor ni la función física. Además, en ambos casos, los autores de los estudios no observaron diferencias en el consumo de analgésicos entre los grupos. Solo en el estudio de Dougados se demostró eficacia en las variables relativas al efecto benéfico de la diacereína sobre la progresión estructural o las propiedades de modificación de la enfermedad en la artrosis. En el segundo ensayo clínico, la diacereína fue incluida en uno de los grupos de control en un ensayo en el que se intentó demostrar, sin éxito, el efecto de las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico en la progresión de la artrosis. En consecuencia, los datos disponibles no bastaron para extraer conclusiones sobre los efectos de la diacereína sobre la modificación de la estructura en la artrosis y no se dispuso de datos sobre el posible efecto de la diacereína a la hora de retrasar la cirugía.

Finalmente, varios ensayos clínicos aleatorizados y con diseño doble ciego analizaron el presunto efecto de la diacereína sobre la reducción del consumo de AINE como parámetro secundario. Solo en un estudio quedó demostrada la reducción del uso de los AINE en un estudio y, por tanto, no se pudo confirmar este efecto de reducción de la diacereína. Sin embargo, en cuatro de ocho ensayos clínicos, se reconoció que había quedado demostrada una disminución del consumo de paracetamol.

Aspectos relacionados con la seguridad

El PRAC revisó todos los datos disponibles procedentes de los estudios clínicos, la bibliografía publicada y la experiencia posterior a la comercialización sobre la seguridad de los medicamentos que contienen diacereína, en particular los relativos al riesgo de hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales y trastornos cutáneos.

La diacereína, como otros derivados de las antraquinonas, tiene un efecto hepatotóxico cuyo mecanismo de actuación se desconoce. Aunque se observó que los datos aportados por los estudios clínicos no demostraban diferencias significativas entre los grupos tratados con diacereína y los tratados con placebo en cuanto a los trastornos hepáticos, cuando estos se daban, la mayoría se producía en el grupo diacereína. Además, se notificaron reacciones hepáticas, en particular hepatopatías sintomáticas agudas. Aproximadamente el 10 % de las reacciones adversas (RA) notificadas fueron trastornos hepáticos y, en más del 68 % de estos casos, la diacereína era el único fármaco sospechoso. Además, dos casos despertaron reservas graves: un caso mortal de hepatitis en el que no se encontraron otras razones para la hepatitis que la diacereína y un caso de hepatitis aguda con cronología indicativa y ninguna otra explicación.

En relación con el riesgo de trastornos gastrointestinales, la diarrea era una reacción frecuente y prevista de la diacereína. En los estudios clínicos se apreció un efecto laxante en hasta el 50 % de los pacientes tratados con diacereína. En algunos estudios se reveló que el 25 % de los pacientes con diarrea durante el tratamiento con diacereína experimentó diarrea crónica, definida como diarrea de más de 4 semanas de duración. La elevada tasa de abandono a causa de la diarrea en los ensayos clínicos demostró que el grupo tratado con diacereína aceptaba peor el tratamiento que el grupo tratado con placebo.

En los informes espontáneos, la cuarta parte de los casos gastrointestinales graves guardaban relación con la diarrea. El PRAC también tuvo en cuenta las notificaciones espontáneas de casos graves de diarrea con deshidratación y trastornos electrolíticos. También se notificaron ciertos casos de hospitalización con el fin de realizar pruebas adicionales sobre episodios de diarrea. Esto constituyó una reserva para el PRAC y debe tenerse en cuenta que estas investigaciones exponían a los pacientes a exploración invasiva (es decir, colonoscopia con biopsia). Además, el tratamiento de la diarrea también podía exponer a los pacientes a tratamientos sintomáticos.

Finalmente, por lo que respecta al riesgo de trastornos cutáneos, se suscitaron reservas en relación con la seguridad de la diacereína tras la publicación de un caso mortal de necrólisis epidérmica tóxica, en el que la diacereína fue el principal fármaco sospechoso del episodio. La actual revisión demostró que el sarpullido, el prurito y el eccema fueron las reacciones cutáneas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos, pero los datos posteriores a la comercialización disponibles revelaron casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). A causa de la escasa información disponible sobre estos casos, el PRAC no pudo llegar a una conclusión sobre este riesgo pero tampoco pudo excluir la toxicidad cutánea de la diacereína.

En conclusión, la revisión reveló que las reacciones notificadas con mayor frecuencia con la diacereína fueron, como se preveía, trastornos gastrointestinales, especialmente diarreas, que con frecuencia eran graves y provocaban complicaciones como deshidratación y alteraciones del equilibrio hídrico(fluid) y electrolítico. Además, se han notificado casos de incremento de los niveles de las enzimas hepáticas además de casos graves, como una reacción hepática mortal en un paciente tratado con diacereína.

Relación riesgo/beneficio

Habiendo considerado la totalidad de los datos presentados por los TAC por escrito y en la explicación oral, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen diacereína no es favorable en las indicaciones autorizadas actualmente.

Procedimiento de revisión

Tras la adopción por parte del PRAC de la recomendación durante su reunión de noviembre de 2013, dos TAC expresaron su desacuerdo con la recomendación inicial de suspensión. Los TAC consideraron que existen datos adecuados que avalan la eficacia de la diacereína para el tratamiento sintomático de la artrosis de cadera y de rodilla, y propusieron la aplicación de medidas adicionales de reducción del riesgo para atenuar el riesgo de diarrea y el riesgo potencial de reacciones hepáticas asociadas a la diacereína.

El PRAC confirmó que había tenido en cuenta la totalidad de los datos presentados por los TAC en el contexto del procedimiento de arbitraje inicial. A pesar de ello, y dadas las nuevas propuestas de los TAC sobre las posibles medidas para reducir los riesgos, el PRAC realizó una nueva evaluación de los datos disponibles en el contexto de la revisión.

El PRAC admitió que aunque los ensayos clínicos aleatorizados disponibles y los metaanálisis presentaban defectos, en los ensayos clínicos se demuestra un efecto leve y estadísticamente significativo de la diacereína sobre las variables de alivio del dolor y discapacidad funcional. Además, los metaanálisis confirmaron un pequeño pero uniforme del efecto beneficioso de la diacereína sobre los síntomas de la artrosis. La diacereína presenta un comienzo inicial de la acción retardado y no debe recomendarse a los pacientes con artrosis de cadera de evolución rápida, ya que su respuesta a la diacereína puede ser menor. Se reiteró que en los estudios presentados no se había demostrado el efecto de la diacereína sobre la modificación de la estructura del cartílago en la artrosis, ni la eficacia a largo plazo; sin embargo, en tres estudios se confirmó la existencia de un efecto duradero. Además, tal como se ha indicado anteriormente, sí se detectó un efecto de reducción del consumo de paracetamol (en ocho ensayos) y un efecto de reducción del consumo de AINE (en un ensayo), pero sería necesario investigar más para obtener más pruebas.

En lo relativo al perfil de seguridad de la diacereína, se indicó que los episodios notificados con mayor frecuencia con la diacereína cuando se administraba a la dosis autorizada (100 mg/día) en los ensayos clínicos eran presencia de heces blandas y diarrea, en particular diarrea severa. También se observó que en la mayoría de los casos, la diarrea inducida por la diacereína comenzaba al poco de iniciado el tratamiento y parecía resolverse al interrumpir el tratamiento. Se notificaron reacciones hepáticas, como hepatopatías sintomáticas agudas y un caso mortal de hepatitis fulminante. Para minimizar estos riesgos se propusieron varias medidas, como reducir la posología recomendada al inicio del tratamiento, y nuevas medidas, como la contraindicación en los pacientes con patologías hepáticas, una firme recomendación de que los pacientes interrumpieran el tratamiento en cuanto se iniciara la diarrea y restricción del uso en pacientes de 65 años o más. Además, dado el riesgo gastrointestinal y el posible riesgo de reacciones hepáticas, el PRAC consideró limitar la prescripción a los especialistas con experiencia en el tratamiento de la artrosis.

Por lo que respecta a la posología, dado que algunos pacientes experimentan diarrea o heces blandas después de ingerir dos cápsulas diarias durante las primeras semanas de tratamiento, es recomendable iniciar el tratamiento a la mitad de la dosis diaria recomendada, es decir, una cápsula diaria de 50 mg de diacereína. La mayoría de los casos de diarrea transitoria fueron notificados durante las 2 a 4 primeras semanas y las propiedades laxantes de la diacereína parecen guardar relación con la dosis. Se tuvieron en cuenta los resultados favorables observados para la variable principal, evaluación mediante la escala visual analógica (VAS) del dolor con el movimiento, en los pacientes tratados con 50 mg/día. Además, en un estudio comparativo de la eficacia y la tolerabilidad de otros dos regímenes terapéuticos con diacereína (tratamiento habitual (50 mg dos veces al día) durante 3 meses, frente a un tratamiento progresivo (50 mg una vez al día; después 50 mg dos veces al día durante dos meses) la proporción de pacientes que desarrollaron diarrea disminuyó en aproximadamente un 10% en el grupo tratado con dosis de 50 mg una vez al día, seguida de 50 mg dos veces al día, en comparación con el grupo al que no se le aumentó la dosis.

El PRAC consideró que era importante que los pacientes interrumpieran el tratamiento con diacereína en cuanto se iniciara la diarrea para evitar las complicaciones de la misma, como la deshidratación y la hipopotasemia. Además, se consideró necesario incluir advertencias para los pacientes a los que se administraban concomitantemente diuréticos, glucósidos cardíacos o laxantes. También se llegó a la conclusión de que la diacereína no debía recomendarse a pacientes de 65 años o más ya que esta población es más vulnerable a las complicaciones de la diarrea. Se admite que la artrosis de cadera y rodilla aparece con más frecuencia en la población de más edad. En consecuencia, la diacereína sigue siendo una opción pertinente para algunos pacientes para el tratamiento sintomático de la artrosis de cadera y rodilla, aunque se aconseja precaución y los pacientes deben interrumpir el tratamiento si desarrollasen diarrea.

En relación con el posible riesgo de reacciones hepáticas, se han notificado varios episodios hepáticos, entre otras reacciones hepáticas graves y un caso mortal de hepatitis. El PRAC consideró que debía contraindicarse el uso de diacereína en los pacientes con patología hepática actual o previa y que se deben realizar pruebas a los pacientes para descartar las principales causas de patología hepática activa antes de iniciar el tratamiento. La información sobre el producto debe reflejar la recomendación de controlar los signos de hepatopatías y deben adoptarse precauciones cuando la diacereína se emplea concomitantemente con otros medicamentos asociados a hepatopatías. Se debe recomendar a los pacientes que limiten la ingesta de alcohol durante el tratamiento con diacereína. Además, se debe interrumpir el tratamiento con diacereína si se detecta un aumento de los niveles de las enzimas hepáticas o se sospechan signos o síntomas de hepatopatía. Para garantizar un control adecuado de los pacientes al inicio del Tratamiento, el PRAC recomendó también que el tratamiento con diacereína solo fuera iniciado por especialistas con experiencia en el tratamiento de la artritis osea.

Además, el PRAC consideró que deben presentarse informes periódicos de seguridad actualizados (PSUR) con una frecuencia anual. No se consideraron necesarias medidas adicionales para minimizar los riesgos dentro de un Plan de Gestión de Riesgos.

Relación riesgo/beneficio global

Sobre la base de los datos disponibles en su totalidad sobre la seguridad y la eficacia de la diacereína, y considerando todas las medidas de reducción del riesgo propuestas durante el procedimiento de evaluación y revisión, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen diacereína seguía siendo favorable en el tratamiento sintomático de la artrosis, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto y las condiciones.

Motivos para la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC consideró el procedimiento, de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, para los medicamentos que contienen diacereína.
- El PRAC revisó todos los datos disponibles sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos que contienen diacereína, en particular los datos relativos al riesgo de hepatotoxicidad, trastornos gastrointestinales y reacciones cutáneas presentados por los TAC por escrito y en las explicaciones orales.
- El PRAC consideró los fundamentos para la revisión que presentaron los TAC por escrito y en las explicaciones orales
- El PRAC consideró que los datos disponibles que avalaban el uso de la diacereína han demostrado un efecto leve pero estadísticamente significativo en el tratamiento de la artrosis de rodilla y de cadera, con un efecto retardado. Sin embargo, no se recomienda el tratamiento con diacereína en los pacientes con artrosis de cadera de evolución rápida, ya que su respuesta a la diacereína puede ser menor.
- El PRAC consideró que los datos disponibles de los estudios preclínicos, los ensayos clínicos, los informes espontáneos de casos posteriores a la comercialización y la bibliografía publicada han demostrado que el uso de los medicamentos que contienen diacereína está asociado a reservas sobre la seguridad, como casos frecuentes de diarrea grave y casos de hepatotoxicidad potencialmente grave; no puede descartarse un riesgo de reacciones cutáneas.

- El PRAC consideró que debían aplicarse nuevas medidas para la reducción de estos riesgos. Entre otras, la recomendación de iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis habitual, la contraindicación en los pacientes con hepatopatías actuales o previas y una clara recomendación de que los pacientes interrumpían el tratamiento en cuanto se iniciase la diarrea. Además, la diacereína ha dejado de estar recomendada para los pacientes de más de 65 años. Por otra parte, y dado el riesgo gastrointestinal y el posible riesgo de reacciones hepáticas, el PRAC consideró necesario limitar la prescripción a los especialistas con experiencia en el tratamiento de la artrosis. Finalmente, se consideró necesario incluir información sobre el riesgo cutáneo en el Resumen de las Características del Producto (RCP).
- El PRAC concluyó que el riesgo de diarrea grave asociado al uso de los medicamentos que contienen diacereína y la aparición de reacciones hepáticas potencialmente graves podía atenuarse si se aplican las anteriores medidas de reducción del riesgo que deben incluirse en el RCP y se deben controlar adecuadamente mediante la presentación anual de PSUR.

En consecuencia, el PRAC, concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen diacereína definidos en el Anexo I sigue siendo favorable, sujeta a modificaciones en la información sobre el producto y a las condiciones incluidas en el Anexo IV.

Posición del CMDh

Tras revisar la recomendación final del PRAC de fecha 6 de marzo de 2014 y la recomendación final del PRAC revisada, el CMDh estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas generales y los motivos de la recomendación. Sin embargo, el CMDh consideró necesario efectuar algunos cambios en el RCP y en el prospecto con el fin de reflejar mejor las recomendaciones del PRAC y corregir discrepancias menores. El PRAC recomendó no administrar un medicamento que contenga diacereína en pacientes mayores de 65 años, pero no lo consideró una contraindicación. En consecuencia, el CMDh estimó que no debe eliminarse la información actual sobre la dosis recomendada para esta población de pacientes de la sección 4.2 del RCP y de la sección 3 del prospecto.

El CMDh también convino con el PRAC en que deben presentarse PSUR con una periodicidad anual. La nueva fecha de cierre de la base de datos acordada de 31 de diciembre de 2014 para todos los medicamentos que contienen diacereína se incluirá en la lista de fechas de referencia europea (lista EURD).

El CMDh, después de considerar la recomendación final revisada del PRAC de fecha 10 de julio de 2014, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 107 duodécimo, apartados 1 y 2, de la Directiva 2001/83/CE, acordó que deben modificarse las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen diacereína con las modificaciones de la información sobre el producto que se recogen en el Anexo III y de conformidad con las condiciones que se recogen en el Anexo IV.