

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Olles kaalunud ravimiohutuse riskihindamiskomitee 10. juulil 2014 vastuvõetud läbivaadatud lõplikku soovitus diatsereiini sisaldavate ravimite kohta, nõustub inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm selle soovitusega, mis on esitatud allpool.

Diatereiini sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Diatereiin on osteoartriidi aeglase toimega sümptomaatiline ravim (SYSADOA). Kuigi selle toimemehhanism ei ole täpselt teada, erineb see mittesteroidsetest põletikuvastastest ravimitest, sest diatereiin ei inhibeeri prostaglandiini sünteesi ega mõjuta selle tasemeid. Diatereiin ja selle aktiivne metaboliit reiin on antrakinooni derivaadid. Arvatakse, et diatereiin blokeerib/vähendab interleukiin-1 β toimet, mis on artikulaarse kõhre hävimise ja sünoviaalse põletikuga seotud proteiin (Yaron M *et al.*, 1999; Alvarez Soria *et al.*, 2008; Legendre F *et al.*, 2009).

Diatereiini peamine näidustus oli vananevas rahvastikus laialdaselt levinud kroonilise degeneratiivse liigesehaiguse osteoartriidi suukaudne ravi. Osteoartriit avaldub peamiselt haigete liigete valutamises ja funktsionaalses puudes. Õigeks diagnoosiks peavad olema täidetud nii kliinilised kui ka radioloogilised kriteeriumid. Üldiselt kasutatakse raviks mittefarmakoloogilisi meetodeid, nagu kaalu alandamine, füsioteraapia, liikumine, patsiendi koolitamine ja ka farmakoloogiline sekkumine. SYSADOA rolli suhtes osteoartriidi farmakoloogilises ravis ei olda üksmeelel. Üldiselt arvatakse, et see täiendab valuvaigistite ja põletikuvastaste ravimitega tehtavat ravi.

2012. aastal algatas Prantsuse pädev asutus (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) diatereiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski läbivaatamise, mille käigus tuvastati diatereiini võtvatel patsientidel väga sagedased seedehäired, hepatiidijuhud ja rasked nahareaktsioonid. Lisaks oli ravimi tõhusus kliiniliste uuringute ja kirjandusandmete kohaselt osteoartriidi sümptomite ravimisel väike, see leevendas vähe valu ja funktsionaalseid sümptomeid ning ei vähendanud diatereiiniga ravitud populatsioonis mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite võtmist.

Eespool kirjeldatud silmas pidades palus ANSM ravimiohutuse riskihindamiskomiteel esitada soovitus diatereiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhte kohta heakskiidetud näidustustel ning selle kohta, kas nende ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

Efektiivsus

Esildismenetluse käigus vaatas ravimiohutuse riskihindamiskomitee läbi kõik diatereiini sisaldavate ravimite kohta saadaolevad efektiivsusandmed.

Diatereiini mõju valule ja liigete liikuvusele on hinnatud mitmes uuringus esmaste tulemusnäitajadena. Lisaks on mõnes uuringus uuritud diatereiini struktuuri muutvat mõju ja selle mõju mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutuse vähenemisele (teisene tulemusnäitaja).

Viimase 20 aasta jooksul tehtud kahepoolsete topeltpimedate platseebokontrolliga kliiniliste uuringute tulemused on olnud heterogeensed, mille põhjuseks võib olla selliste näidustuste tavaliselt suur platseeboefekt. Üldiselt näitasid uuringud keskpärast, aga statistiliselt olulist mõju valule ja liikuvusele. Kuigi diatereiiniga tehtud kliinilised uuringud olid metodoloogiliselt tahtlikult topeltpimedad, tekkis kahtlus, kas diatereiini tekitatud väga ilmset mõju (uriini värvus, diarröa) arvestades pimedus ka tegelikult saavutati. Selle probleemiga uuringute käigus ei tegeletud. Lisaks oli statistilisest vaatepunktist probleeme ka puuduvate andmete ja nende töötlemisega.

Diatereiiniga tehtud kliiniliste uuringute metaanalüüsist saadud tõendid näitasid diatereiini vähest kasulikkust põlve ja puusa osteoartriidi ravis, kuigi kliiniliste uuringute kaasamiseks metaanalüüsidesse

kasutati eri kriteeriume. Uuringute kvaliteet oli aga heterogeenne ja välistada ei saa kallutatust tulemuste avaldamisel, sest süstemaatilistesse ülevaadetesse kaasati ainult ettevõtete toetatud avaldatud ja avaldamata uuringud.

Põhiuuringud, milles hinnati struktuurse kahjustuse progresseerumist või haiguse kulgu muutvaid omadusi osteoartriidiga patsientidel ((i) Echodiah' uuring (Dougados *et al.* 2001); 3-aastane ravi – 255 patsienti diatsereiinirühmas ja 252 patsienti platseeborühmas; (ii) Phami uuring (2004), kus osales ühe aasta jooksul 85 patsienti diatsereiini- ja 85 patsienti platseeborühmas), ei andnud veenvaid tõendeid diatsereiini efektiivsuse kohta valule või liikuvusele. Lisaks ei teatanud kummagi uuringu läbiviija valuvaigistite tarbimisel erinevustest rühmades. Diatsereiini kasulikkude mõju osteoartriidi struktuurse kahjustuse progresseerumise või haiguse kulgu muutvate omadustega seotud muutujatele näitas ainult Dougadose uuring. Teises kliinilises uuringus kasutati diatsereiini ühes kontrollrühmas uuringus, mille eesmärk oli näidata hüaluroonhappe intraartikulaarsete süstide mõju osteoartriidi progresseerumisele, mida uuring aga ei tõestanud. Olemasolevad andmed ei olnud seega piisavad, et teha järeldusi diatsereiini struktuuri muutva mõju kohta osteoartriidiga patsientidel, ja saada ei olnud ka andmeid diatsereiini võimaliku mõju kohta operatsiooni edasilükkamisele.

Lisaks uuriti mitmes topeltpimedas randomiseeritud kliinilises uuringus teisese tulemusnäitajana diatsereiini väidetavat mõju mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamise vähenemisele. Nende ravimite kasutuse vähenemist näitas ainult üks uuring ja seega ei leidnud kinnitust väide, et diatsereiin vähendab mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutust. Siiski tunnistati, et kaheksast kliinilisest uuringust neli näitasid paratsetamooli kasutuse vähenemist.

Ohutus

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik kliiniliste uuringute saadaolevad andmed, kirjandusandmed ja diatsereiini sisaldavate ravimite turustamisjärgsed ohutusandmed, eriti seoses hepatotoksilisuse, seedetrakti häirete ja nahahaiguste riskiga.

Diatereiinil on sarnaselt teiste antrakinooni derivaatidega hepatotoksiline mõju, mille toimemehhanism ei ole teada. Kuigi märgiti, et kliiniliste uuringute andmed ei näidanud diatsereiini- ja platseeborühmas märkimisväärset erinevust maksahaiguste esinemisel, ilmnisid maksahaigused enamikul juhtudel diatsereiinirühmas. Lisaks teatati maksareaktsioonidest, sealhulgas akuutsest sümptomaatilistest maksakahjustusest. Ligikaudu 10% ravimi teatatud kõrvalnähtudest olid maksahaigused ja 68%-l juhtudest oli ainus võimalik kahtlustatud põhjus diatsereiin. Lisaks tekitas suurt ettevaatust kaks juhtumit: üks surmaga lõppenud hepatiidijuht, kus peale diatsereiini ei leitud hepatiidi tekkeks muud põhjust, ja üks akuutse hepatiidi juht diatsereiinile viitava kronoloogia ja ühegi muu selgituseta.

Seedetrakti häiretest oli diarröa diatsereiini sage ja oodatav kõrvalnäht. Lahtistavat mõju täheldati kliinilistes uuringutes kuni 50% diatsereiiniga ravitud patsientidel. Mõni uuring näitas, et 25%-l patsientidest, kellel esines diatsereiiniravi ajal diarröa, tekkis krooniline, st üle 4 nädala kestev diarröa. Kliinilistest uuringutest diarröa tõttu loobunute kõrge arv näitas, et ravi sobivus oli diatsereiinirühmas halvem kui platseeborühmas.

Spontaansetest teadetest oli üks neljandik rasketest mao- ja sooltejuhtumitest seotud diarröaga. Lisaks märkis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et spontaanselt teatati rasketest diarröajuhtumitest koos dehüdratsiooni ja elektrolüütide tasakaalu häiretega. Teatati ka paarist hospitaliseerimisjuhust, et diarröad täpsemalt uurida. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee nägi selles probleemi, sest nende uuringute tõttu tehti patsientidele invasiivseid uuringuid (nt biopsiaga kolonoskoopia). Lisaks võidakse patsiente diarröa leevendamiseks ka sümptomaatiliselt ravida.

Nahahaiguste valdkonnas tõstatati diatsereiini ohutusküsimus pärast toksilise epidermaalse nekrolüüsi surmaga lõppenud juhu avaldamist, mille kõige tõenäolisem põhjus oli diatsereiin. Praeguse läbivaatamise põhjal on lööve, sügelemine ja ekseem kliiniliste uuringute kohaselt levinuimad nahareaktsioonid, aga olemasolevad turustamisjärgsed andmed näitavad multiformse erüteemi, Stevens-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi juhte. Et nende juhtumite kohta ei ole piisavalt teavet, ei saanud ravimiohutuse riskihindamiskomitee selle riskiga seoses otsust teha, sest diatsereiini toksilist mõju nahale ei saa välistada.

Kokkuvõttes leiti läbivaatamisel, et diatsereiini kõige sagedamad teatatud kõrvalnähud olid oodatult seedetrakti häired, eriti diarröa, mis oli tihti raske ja põhjustas tüsistusi, nagu dehüdratsioon, vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu häired. Lisaks on diatsereiiniga ravitud patsientidel teatatud maksaensüümide sisalduse suurenemisest ja ka raskematest juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud maksareaktsioonist.

Kasulikkuse ja riski suhe

Olles arvesse võtnud kõiki müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke ja suulisi andmeid, järeltas ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et diatsereiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe ei ole praegu heakskiidetud näidustustel soodne.

Taasläbivaatamismenetlus

Pärast ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitude vastuvõtmist komitee koosolekul 2013. aasta novembris teatasid kaks müügiloa hoidjat, et nad ei nõustu müügiloa peatamise algse soovitusega. Müügiloa hoidjate arvates oli piisavalt andmeid diatsereiini efektiivsuse tõendamiseks puusa ja põlve osteoartriidi sümptomaatilises ravis ning nad pakkusid välja ka täiendavaid riskivähendusmeetmeid, et vähendada diatsereiiniga seotud diarröa ja võimalike maksareaktsioonide riski.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee kinnitas, et oli võtnud arvesse kõiki müügiloa hoidjate poolt algses esildismenetluses esitatud andmeid. Sellele vaatamata ja arvestades müügiloa hoidjate uusi ettepanekuid võimalike riskivähendusmeetmete kohta, hindas ravimiohutuse riskihindamiskomitee saadaolevaid andmeid taasläbivaatamismenetluse käigus uuesti.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee tunnistas, et kuigi olemasolevad randomiseeritud kliinilised uuringud ja metaanalüüsid olid puudulikud, näitavad kliinilised uuringud diatsereiini keskpärasest ja statistiliselt olulist mõju valu leevendamisele ja liigete liikuvusele. Lisaks kinnitasid metaanalüüsid diatsereiini vähest, kuid pidevat kasulikku mõju osteoartriidi sümptomitele. Diatsereiini toime on alguses aeglane ja seda ei tohiks soovitada patsientidele, kelle puusa osteoartriit progresseerub kiiresti, sest nende ravivastus diatsereiinile võib olla nõrgem. Lisaks märgiti uuesti asjaolu, et praegused uuringud ei ole osteoartriidi puhul näidanud diatsereiini toimet kõhre struktuurile ja pikaajalist tõhusust. Siiski kinnitasid kolm uuringut ülekanduvat mõju. Lisaks tuvastati varasematel hindamistel paratsetamooli (kaheksa uuringut) ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (üks uuring) kasutust vähendav mõju, aga tõendite saamiseks on vaja teha lisauuringuid.

Seoses diatsereiini ohutusprofiiliga märgiti, et diatsereiini kõige sagedamad kõrvalnähud soovituslikul kasutusel kliinilistes uuringutes (100 mg päevas) olid kerge kõhulahtisus ja diarröa, sealhulgas raske diarröa. Lisaks märgiti, et diatsereiini põhjustatud diarröa algas enamasti varsti pärast ravi alustamist ja paistis lõppevat pärast ravi lõpetamist. Teatati ka maksareaktsioonidest, sealhulgas akuutsest sümptomaatilisest maksakahjustusest ja ühest surmaga lõppenud fulminantse hepatiidi juhtumist. Nende riskide vähendamiseks pakuti mitmeid meetmeid, sealhulgas soovitatava posoloogia vähendamine ravi alguses, ja ka uusi meetmeid, näiteks vastunäidustus maksahaigustega patsientidel,

tungiv soovitus diarröa tekkimisel ravi kohe peatada ja kasutamiskiirangud üle 65-aastastel patsientidel. Lisaks kaalus ravimiohutuse riskihindamiskomitee seedetrakti riski ja võimalike maksareaktsioonide riski tõttu piirata ravimi väljakirjutamist osteoartriidi ravis kogenud spetsialistidega.

Et mõnel patsiendil võib pärast kahe kapsli manustamist päevas esimeste ravinädalate jooksul esineda kerget kõhulahtisust ja diarröad, on soovitatav alustada ravi poole soovitusliku ööpäevase annusega, st üks 50 mg diatsereiini kapsel ööpäevas. Enamikust mööduva diarröa juhtumitest teatati esimese kahe kuni nelja nädala jooksul ja diatsereiini lahtistav mõju tundub olenevat annusest. Märgiti, et peamise kriteeriumi (st valu hindamine liigutamisel visuaalse analoogskaala põhjal) soodsaid tulemusi täheldati patsientidel, kes võtsid ravimit 50 mg ööpäevas. Lisaks vähenes kahe ravirühma võrreldes efektiivsus- ja taluvusuuringus diarröaga patsientide hulk ligi 10% rühmas, kus manustati progressiivselt 50 mg diatsereiini üks kord ööpäevas ühe kuu jooksul ja seejärel 50 mg kaks korda ööpäevas kahe kuu jooksul võrreldes tiitrimata rühmaga, kus manustati tavapäraselt 50 mg diatsereiini kaks korda ööpäevas kolme kuu jooksul.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee pidas oluliseks, et patsiendid lõpetaksid diatsereiiniravi diarröa tekkimisel kohe, et vältida diarröa tüsistusi, näiteks dehüdratsiooni ja hüpokaleemiat. Lisaks peeti vajalikuks lisada hoiatused patsientidele, kes võtavad samal ajal diureetikume, südameglükosiide või lahtisteid. Lisaks otsustati, et diatsereiini ei tohi enam soovitada üle 65-aastastele patsientidele, sest see patsientide populatsioon on diarröa tüsistuste suhtes tundlikum. Põlve ja puusa osteoartriiti on täheldatud rohkem eakate populatsioonis. Diatsereiin on seetõttu endiselt sobiv valik teatud patsientidele põlve ja puusa osteoartriidi sümptomaatiliseks raviks, kuid tuleb olla ettevaatlik ja patsiendid peavad lõpetama ravi kohe, kui tekib diarröa.

Mis puudutab maksareaktsioonide võimalikku riski, siis on teatatud mitmest maksaga seotud juhtumist, sealhulgas rasked maksareaktsioonid ja üks surmaga lõppenud hepatiidijuht. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee oli seisukohal, et diatsereiin peab olema vastunäidustatud patsientidele, kellel on praegu ja/või on olnud maksahaigusi, ning patsiendile tuleb enne ravi alustamist teha analüüsid, et tuvastada võimalikud põhjused aktiivse maksahaiguse tekkeks. Ravimiteave peab sisaldama patsiendi soovitusliku jälgimise teavet maksakahjustuste sümptomite tekke suhtes ja ettevaatlik tuleb olla eriti siis, kui diatsereiini kasutatakse koos teiste ravimitega, mida seostatakse maksakahjustustega. Patsientidel tuleb soovitada piirata diatsereiiniravi ajal alkoholi tarbimist. Lisaks tuleb diatsereiiniravi lõpetada, kui tuvastatakse maksaensüümide sisalduse suurenemine või kahtlustatakse maksakahjustuse sümptomeid. Patsientide piisava jälgimise tagamiseks ravi alguses soovitas ravimiohutuse riskihindamiskomitee piirata diatsereiini väljakirjutamist osteoartriidi ravis kogenud spetsialistidega.

Lisaks oli ravimiohutuse riskihindamiskomitee arvamusel, et igal aastal tuleb esitada perioodilisi ohutuaruandeid. Täiendavaid riskivähendusmeetmeid riskijuhtimiskava raames vajalikuks ei peetud.

Kasulikkuse ja riski üldine suhe

Tuginedes diatsereiini saadaolevatele ohutus- ja efektiivsusandmetele ning arvestades kõiki hindamis- ning taastlõpetaamismenetluse käigus väljapakutud riskivähendusmeetmeid, jõudis ravimiohutuse riskihindamiskomitee järeldusele, et diatsereiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on osteoartriidi sümptomaatilises ravis jätkuvalt soodne, kui ravimiteavet ja müügilubade tingimusi muudetakse.

1. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel alused

Võttes arvesse, et:

- ravimiohutuse riskihindamiskomitee vaatas ravimiohutuse järelvalve andmetele tuginedes läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise diatsereiini sisaldavate ravimite kohta;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik saadaolevad andmed diatsereiini sisaldavate ravimite efektiivsuse ja ohutuse kohta, pöörates erilist tähelepanu hepatoksilisuse, seedetrakti häirete ja nahareaktsioonide andmetele, mis müügiloa hoidjad esitasid kirjalike ja suuliste selgituste andmise ajal;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee võttis arvesse müügiloa hoidjate poolt kirjalikult ja suuliselt esitatud taastlõbivaatamismenetluse alused;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee arvestas, et diatsereiini kasutust toetavad saadaolevad andmed on näidanud keskpärast, kuid statistiliselt olulist aeglast mõju põlve ja puusa osteoartriidi ravis. Siiski ei soovitata diatsereiiniravi patsientidele, kelle puusa osteoartriit progresseerub kiiresti, sest nende ravivastus diatsereiinile võib olla nõrgem;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee otsustas, et eelkliiniliste uuringute, kliiniliste uuringute, turustamisjärgsete spontaansete teadete andmed ja avaldatud kirjandusandmed on näidanud, et diatsereiini sisaldavate ravimite kasutus on seotud ohutusprobleemidega, nagu raske diarröa sagedane esinemine ja võimaliku raske hepatoksilisuse juhud. Välistada ei tohi ka nahareaktsioonide riski;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee otsustas, et nende riskide vähendamiseks tuleb võtta mitu uut meetet, sealhulgas soovitus alustada ravi pooliku ööpäevase annusega, vastunäidustus kasutamiseks patsientidel, kellel on olnud ja/või on praegu maksahaigus, ja soovitus lõpetada ravi kohe, kui tekib diarröa. Lisaks ei soovitata diatsereiini enam kasutada üle 65-aastastel patsientidel. Lisaks otsustas ravimiohutuse riskihindamiskomitee seedetrakti häirete ja võimalike maksareaktsioonide riski tõttu, et ravimi määramist tuleb piirata osteoartriidi ravis kogenud spetsialistidega. Lisaks otsustati, et ravimi omaduste kokkuvõttesse on vaja lisada nahaga seotud riskide teave;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee otsustas, et diatsereiini sisaldavate ravimite kasutamisega seotud raske diarröa riski ja raskete maksareaktsioonide võimalikku esinemist tuleb leevendada ülalmainitud riskivähendusmeetmetega, mis tuleb lisada ravimi omaduste kokkuvõttesse ja mille täitmist tuleb jälgida iga-aastaste perioodiliste ohutusaruannete esitamisega.

Sel põhjusel järeldas ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et diatsereiini sisaldavate ravimite (vt I lisa) kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse IV lisas esitatud muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma seisukoht

Olles vaadanud läbi ravimiohutuse riskihindamiskomitee 6. märtsi 2014. aasta lõpliku soovitusel ja läbivaadatud lõpliku soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm üldiste teaduslike järeldustel ja soovitusel alustega. Siiski otsustas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm, et ravimi omaduste kokkuvõtet ja pakendi infolehte tuleb muuta, et ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel paremini kajastada ja parandada väiksed lahknevused. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee ei soovita diatsereiini sisaldavaid ravimeid kasutada üle 65-aastastel patsientidel, aga ei pea seda vastunäidustuseks. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetlustel

kooskõlastusrühm otsustas seega, et nende patsientide soovitusliku annuse olemasolevat teavet ei pea ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.2 ja pakendi infolehe lõigust 3 kustutama.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm nõustus ravimiohutuse riskihindamiskomiteega ka selles, et perioodilised ohutusaruanded tuleb esitada igal aastal. Diatsereiini sisaldavate ravimite kokkulepitud andmete esitamise uus tähtaeg 31. detsember 2014 lisatakse liidu kontrollpäevade loetellu (EURD loetelu).

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise nõuandekomitee 10. juulil 2014. aastal antud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 kohase läbivaadatud lõpliku soovitusega, jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm seisukohale, et diatsereiini sisaldavate ravimite müügilube tuleb muuta. Ravimiteabe muudatused on esitatud III lisas ja müügilubade tingimused IV lisas.