

Dodatak II
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

CMDh nakon što je razmotrio revidiranu konačnu preporuku PRAC-a od 10. srpnja 2014. godine s obzirom na lijekove koji sadrže diacerein, slaže se s preporukama iznesenim u nastavku:

Ukupni sažetak znanstvene procjene lijekova koji sadrže diacerein (vidjeti Dodatak I.)

Diacerein je simptomatski lijek sporog djelovanja za liječenje osteoartritisa (SYSADOA). Iako mehanizam djelovanja nije potpuno poznat, razlikuje se od nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) jer ne inhibira sintezu prostaglandina niti utječe na njegovu razinu. Diacerein i njegov aktivni metabolit rein derivati su antrakinona. Smatra se da diacerein djeluje blokadom/redukcijom djelovanja interleukina-1 β proteina uključenog u proces razaranja hrskavice zglobova i upale sinovijalne membrane (Yaron M *et al.*, 1999.; Alvarez Soria *et al.*, 2008.; Legendre F *et al.*, 2009.).

Diacerein je uglavnom indiciran kao oralna terapija osteoartritisa (OA), kronične degenerativne bolesti zglobova s visokom prevalencijom u populaciji koja stari. Bol i funkcionalna nesposobnost zahvaćenih zglobova glavne su manifestacije osteoartritisa. Točna dijagnoza uključuje i kliničke i radiološke kriterije. Općenito gledano, liječenje uključuje nefarmakološke terapije poput kontrole težine, fizikalne terapije, tjelovježbe, edukacije bolesnika kao i farmakološku intervenciju. Ne postoji dogovor oko uloge SYSADOA u farmakološkom liječenju osteoartritisa. Njegovo opće mjesto u liječenju smatra se dodatkom analgeticima i protuupalnim lijekovima.

U 2012. godini francuske državne vlasti (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) započele su s pregledom omjera koristi i rizika za lijekove koji sadrže diacerein što je naglasilo pojavu visoke učestalosti probavnih poremećaja, slučajeve hepatitisa i ozbiljnih kožnih reakcija u bolesnika liječenih diacereinom. Pored toga, u skladu s kliničkim ispitivanjima i bibliografskim podacima, djelotvornost se čini slabijom kod simptomatskog liječenja osteoartritisa sa slabim utjecajem na bol i funkcionalne simptome i bez dokazivanja smanjenog unosa NSAID lijekova kod populacije liječene diacereinom.

U smislu prethodno navedenog, ANSM je zatražila od PRAC-a preporuku o uravnoteženju koristi i rizika lijekova koji sadrže diacerein u odobrenim indikacijama te mišljenje treba li njihovo odobrenje za stavljanje u promet održati, izmijeniti, suspendirati ili povući.

Pitanja djelotvornosti

Kao dio postupka arbitraže, PRAC je pregledao sve dostupne podatke o djelotvornosti lijekova koji sadrže diacerein.

Učinci diacereina na bol i fizikalno funkcioniranje zglobova procijenjeni su u brojnim ispitivanjima kao primarne završne točke. Učinci promjene strukture lijeka diacerein također su procijenjeni u nekoliko ispitivanja kao i u nekoliko poštenih učinaka NSAID lijekova (sekundarna krajnja točka).

Dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja koja su provedena tijekom posljednjih 20 godina pokazala su heterogene rezultate koji se mogu objasniti uobičajenim snažnim učinkom placeba u ovoj vrsti indikacija. Ukupno gledano, ispitivanja su pokazala skromni, ali statistički značajan učinak na bol i tjelesno funkcioniranje. Međutim, iako je dvostruko slijepi dizajn određen kao metodološka značajka kliničkih ispitivanja provedenih s diacereinom, bilo je upitno je li maskiranje postignuto u praksi uzimajući u obzir vrlo očite učinke (promjena boje urina, proljev) koje uzrokuje diacerein. Ovo pitanje nije razjašnjeno u kliničkim ispitivanjima. Pored toga, podaci koji nedostaju i rukovanje podacima smatrani su problematičnim sa statističkog stajališta.

Dokaz dobiven iz različitih meta analiza kliničkih ispitivanja provedenih s diacereinom pokazali su mali korisni učinak diacereina u liječenju osteoartritisa koljena i kuka s različitim kriterijima za uključivanje kliničkog ispitivanja u meta analize. Međutim, kvaliteta ispitivanja bila je neujednačena i pristranost kod objavljivanja nije se mogla isključiti jer su samo objavljena i neobjavljena ispitivanja koja su naručile tvrtke bila uključena u sistematske procjene.

Glavna ispitivanja procjenivala su strukturalni napredak ili modificirajuća svojstva bolesti kod OA ((i) Echodiah ispitivanje (Dougados et al. 2001.) s 255 bolesnika koji su primali diacerein i 252 bolesnika u skupini koja je primala placebo tijekom tri godine liječenja; i (ii) Pham ispitivanje (2004.) koje je uključivalo 85 bolesnika u skupini koja je primala diacerein i 85 bolesnika koji su primali placebo tijekom godine dana) nisu pokazali uvjerljiv dokaz djelotvornosti diacereina na bol ili fizikalno funkcioniranje. Pored toga, u oba slučaja autori ispitivanja nisu prijavili razliku između skupina koje su trošile analgetike. Samo je Dougadosovo ispitivanje pokazalo djelotvornost na varijablama povezanim s korisnim utjecajem diacereina na strukturalni napredak ili na modificirajuća svojstva bolesti kod OA. U drugom kliničkom ispitivanju diacerein je uključen u jednu kontrolnu skupinu u ispitivanju čiji je cilj bio dokazati učinak intraartikularnih injekcija hijaluronske kiseline na napredak OA koji nije dokazan. Dostupni podaci stoga nisu bili dostatni za donošenje zaključka u pogledu modificirajućih učinaka diacereina na strukturu kod osteoartritisa i nije bilo dostupnih podataka u vezi potencijalnog učinka diacereina na odgodu kirurškog zahvata.

Naposljetku, nekoliko dvostruko slijepih, randomiziranih kliničkih ispitivanja analiziralo je navodni poštediti učinak NSAID-a na diacerein kao sekundarnu krajnju točku. Redukcija u uporabi NSAID-a dokazana je samo u jednom ispitivanju i stoga se poštediti učinak diacereina na NSAID nije mogao potvrditi. Međutim, potvrđeno je da je poštediti učinak na uporabu paracetamola dokazan u četiri od osam kliničkih ispitivanja.

Sigurnosni problemi

PRAC je pregledao sve podatke dostupne iz kliničkih ispitivanja, objavljene literature i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet o sigurnosti lijekova koji sadrže diacerein posebice u vezi s hepatotoksičnošću, probavnim poremećajima i kutanim poremećajima.

Diacerein kao i drugi derivati antrakinona ima hepatotoksični učinak čiji mehanizam djelovanja nije poznat. Iako je zabilježeno da podaci iz kliničkih ispitivanja nisu pokazali značajne razlike u jetrenim poremećajima između skupine koja je primala diacerein i placebo, jetreni su poremećaji kad bi se javljali uglavnom bili prisutni u skupini s diacereinom. Nadalje, zabilježen je dokaz jetrenih reakcija uključujući simptomatsku akutnu ozljedu jetre. Otprilike 10 % prijavljenih nuspojava (ADR) bili su jetreni poremećaji te u preko 68 % ovih slučajeva diacerein je bio jedini suspekti lijek. Štoviše, dva su slučaja pokrenula ozbiljne bojazni: jedan smrtonosni slučaj hepatitisa kod kojeg se nije mogao naći nijedan drugi uzrok hepatitisa i jedan slučaj akutnog hepatitisa sa sugestivnom kronologijom i bez drugog objašnjenja.

S obzirom na rizik od probavnih poremećaja, proljev je bio česta i očekivana reakcija diacereina. Laksativni učinak zabilježen je u do 50 % bolesnika liječenih diacereinom u kliničkim ispitivanjima. Neka su ispitivanja otkrila da je 25% bolesnika s proljevom tijekom liječenja diacereinom iskusilo kronične proljeve koji su potrajali dulje od 4 tjedna. Visoki postotak izostanaka u kliničkim ispitivanjima zbog proljeva pokazao je da je prihvatljivost liječenja bila gora u skupini koja je primala diacerein nego u skupini koja je primala placebo.

U spontanim izvješćima, jedna četvrtina ozbiljnih probavnih slučajeva bila je povezana s proljevom. PRAC je zabilježio da spontane obavijesti sadrže prijavljene ozbiljne slučajeve proljeva s dehidracijom i poremećajima elektrolita. Također su poduzeti neki slučajevi hospitalizacija kako bi se daljnje istražio

događaj proljeva. To je predstavljalo bojazan za PRAC te je potrebno zabilježiti da su te pretrage izložile bolesnike invazivnim pregledima (tj. kolonoskopiji s biopsijom). Pored toga, liječenje proljeva također bi moglo izložiti bolesnike simptomatskom liječenju.

Konačno, s obzirom na rizik od kutanih poremećaja, pojavile su se sigurnosne bojazni kod uzimanja diacereinina nakon objavljivanja smrtonosnog slučaja toksične epidermalne nekrolize kod koje je diacerein bio najsuspektiji lijek. Aktualni pregled pokazao je da su osip, pruritus i ekcem bili najčešće kutane reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima ali dostupni podaci nakon stavljanja lijeka u promet otkrili su slučajeve multiformnog eritema, Stevens Johnsonovog sindroma (SJS) i toksične epidermalne nekrolize (TEN). S obzirom da su dostupne ograničene informacije o tim slučajevima, PRAC nije mogao donijeti nikakav zaključak o tim rizicima ali se kutana toksičnost nije mogla isključiti.

Za zaključak, pregled je otkrio da su najčešće prijavljene reakcije s diacereinom bile, kako se to i očekivalo, probavni poremećaji, posebice proljevi koji su često bili teški i uzrokovali su komplikacije poput dehidracije i poremećaja ravnoteže tekućina i elektrolita. Nadalje, slučajevi povišenja jetrenih enzima također su prijavljeni kao i ozbiljni slučajevi uključujući smrtonosne jetrene reakcije kod bolesnika liječenih diacereinom.

Omjer koristi i rizika

Imajući u vidu ukupne predane podatke koje je nositelj odobrenja osigurao napismeno kao i usmeno objašnjenje, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika kod lijekova koji sadrže diacerein nepovoljan za trenutno odobrene indikacije.

Postupak ponovne procjene

Nakon usvajanja preporuke PRAC-a tijekom sastanka PRAC-a u studenom 2013. u Pragu, dva su nositelja odobrenja izrazila neslaganje s početnom preporukom za suspenziju. Nositelji odobrenja smatrali su da nema dovoljno podataka koji podupiru djelotvornost diacereinina u simptomatskom liječenju osteoartritisa kuka i koljena i predložene su daljnje mjere minimizacije rizika kako bi se smanjio daljnji rizik od proljeva i potencijalni rizik od jetrenih reakcija povezanih s diacereinom.

PRAC je potvrdio da je razmatrao ukupne podatke koje su predali nositelji odobrenja u kontekstu početnog postupka arbitraže. Ne uzimajući u obzir sve navedeno i s obzirom na nove prijedloge nositelja odobrenja o mogućim mjerama minimizacije rizika, PRAC je proveo nove procjene o dostupnim podacima u smislu ponovnog pregleda.

PRAC je potvrdio da iako niti dostupni podaci iz randomiziranih kliničkih ispitivanja niti iz meta analiza nisu savršeni, klinička ispitivanja pokazuju umjereni i statistički značajan učinak diacereinina u krajnjim točkama olakšavanja boli i funkcionalne onesposobljenosti. Pored toga, meta analize potvrdile su mali, ali dosljedni korisni učinak diacereinina na simptome osteoartritisa. Diacerein ima odgođeni nastup djelovanja i ne smije ga se preporučivati kod bolesnika s rapidno ubrzanom progresivnim osteoartritisom kuka jer mogu imati slabiji odgovor na diacerein. Ponovljeno je da učinci diacereinina koji modificiraju strukturu hrskavice u osteoartritisu i dugoročna djelotvornost nisu dokazane trenutnim ispitivanjima; međutim, učinak prijenosa potvrđen je u tri ispitivanja. Nadalje, u skladu s prethodnom procjenom, mogao se uočiti učinak poštode paracetamola (u osam ispitivanja) te poštodni učinak NSAID-a (u jednom ispitivanju), ali potrebno je daljnje istraživanje kako bi se to dokazalo.

S obzirom na sigurnosni profil diacerein, zabilježeno je da su najčešće prijavljivani događaji s diacereinom kad se primjenjivao u skladu s označivanjem (100 mg/dan) u kliničkim ispitivanjima bili mekana stolica i proljev uključujući i teški proljev. Također je zabilježeno da je u većini slučajeva proljev potaknut diacereinom započeo odmah nakon početka liječenja te se čini da je bio reverzibilan

nakon prekida liječenja. Prijavljene su jetrene reakcije uključujući simptomatsko, akutno zatajenje jetre i jedan smrtonosni slučaj fulminantnog hepatitisa. Kako bi se smanjili ovi rizici, predloženo je nekoliko mjera. Te su uključivale preporuke o doziranju na početku liječenja i nove mjere poput kontraindikacija kod bolesnika s bolesti jetre i snažnu preporuku za bolesnike koji su prekinuli liječenje čim se pojavio proljev te ograničenje uporabe u bolesnika u dobi od 65 i više godina. Osim toga, s obzirom na rizik od probavnih poremećaja i potencijalni rizik od jetrenih reakcija, PRAC je smatrao potrebnim ograničiti propisivanje na liječnike iskusne u liječenju osteoartritisa.

S obzirom na doziranje te imajući u vidu da neki bolesnici mogu iskusiti mekanu stolicu ili proljev nakon unosa dvije kapsule po danu tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja, preporučuje se započeti liječenje polovicom preporučene dnevne doze, tj. jednom kapsulom diacereina od 50 mg na dan. Većina prolaznih proljeva prijavljena je u prva 2 do 4 tjedna, a laksativna svojstva diacereina čine se ovisna o dozi. Zabilježeno je da su dokazani povoljni rezultati za primarni kriterij procjenom boli kod kretanja analognom vizualnom ljestvicom (VAS) kod bolesnika koji su liječeni dozom od 50 mg/dan. Nadalje, u usporednom ispitivanju djelotvornosti i podnošljivosti dvaju terapijskih režima diacereina (uobičajni tretman (50 mg dva puta na dan) tijekom 3 mjeseca nasuprot progresivnom tretmanu (50 mg jedanput na dan tijekom jednog mjeseca; potom, 50 mg dva puta na dan tijekom 2 mjeseca) udjel bolesnika koji su dobili proljev smanjio se za oko 10 % u skupini koja je liječena s 50 mg jedanput na dan u usporedbi s grupom bez titracije koja je liječena s 50 mg dva puta na dan.

PRAC je smatrao da je važno da bolesnici prekinu liječenje diacereinom čim se pojavi proljev kako bi se spriječile komplikacije poput dehidracije i hipokalijemije. Pored toga, upozorenja su smatrana potrebnim za bolesnike koji su istovremeno primali diuretike, srčane glikozide ili laksative. Zaključeno je da se diacerein više ne bi smio preporučivati kod bolesnika u dobi od 65 godina i više jer je ta populacija bolesnika osjetljivija na komplikacije proljeva. Potvrđeno je da se OA koljena i kuka češće pojavljuje u starijoj populaciji. Stoga, diacerein je još uvijek važna opcija za neke bolesnike u simptomatskom liječenju OA koljena i kuka, ali se savjetuje oprez i upućuje na činjenicu da se s liječenjem mora prekinuti ako se pojavi proljev.

S obzirom na potencijalni rizik od jetrenih reakcija, prijavljeno je nekoliko jetrenih događaja uključujući ozbiljne jetrene reakcije i jedan smrtonosni slučaj hepatitisa. PRAC je smatrao da diacerein treba biti kontraindiciran u bolesnika s aktualnom bolesti jetre i/ili s anamnezom bolesti jetre i da je potrebno provesti probir bolesnika na glavne uzroke aktivne bolesti jetre prije početka liječenja. Informacije o lijeku moraju sadržavati preporuku za nadzor znakova ozljede jetre i oprez koji je potreban kad se diacerein koristi istovremeno s drugim lijekovima koje se povezuje s ozljedama jetre. Bolesnike treba savjetovati da ograniče unos alkohola dok se liječe diacereinom. Pored toga, liječenje diacereinom treba obustaviti ako se uoči povišenje jetrenih enzima ili se sumnja na znakove ili simptome oštećenja jetre. Kako bi se osigurao odgovarajući probir bolesnika na početku liječenja, PRAC je također preporučio da se liječenje diacereinom započne samo od strane specijalista iskusnih u liječenju osteoartritisa.

Nadalje, PRAC je smatrao da periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) treba predavati na godišnjoj bazi. Daljnje mjere minimizacije rizika u sklopu plana upravljanja rizikom nisu se smatrale potrebnim.

Ukupni omjer koristi i rizika

Na temelju ukupnih dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti diacereina te uzimajući u obzir sve mjere minimizacije rizika koje su predložene tijekom procjene i postupka ponovnog pregleda podataka, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže diacerein u simptomatskom liječenju osteoartritisa podložan promjenama u informacijama o lijeku i uvjetima izdavanja lijeka.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da,

- PRAC je razmatralo postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ iz podataka za farmakovigilanciju za lijekove koji sadrže diacerein;
- PRAC je pregledao sve dostupne podatke o djelotvornosti i sigurnosti lijekova koji sadrže diacerein, a posebice podatke povezane s rizikom od hepatotoksičnosti, probavnih poremećaja i kutanih reakcija koje su osigurali nositelji odobrenja napismeno i usmeno;
- PRAC je razmatrao temelje za ponovnu procjenu koje je osigurao nositelj odobrenja napismeno i usmeno;
- PRAC je smatrao da su dostupni podaci koji podupiru uporabu diacereina pokazali skromni, ali statistički značajan učinak na liječenje osteoartrisa koljena i kuka s odgođenim učinkom. Međutim, liječenje diacereinom ne preporučuje se kod bolesnika s rapidnim, uznapredovalim osteoartritisom kuka jer mogu slabije reagirati na diacerein.
- PRAC je smatrao da su podaci dostupni iz nekliničkih ispitivanja, kliničkih ispitivanja, spontanij slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet i objavljene literature pokazali da je uporaba lijekova koji sadrže diacerein povezana sa sigurnosnim bojaznima poput učestalih slučajeva teškog proljeva i slučajeva potencijalne ozbiljne hepatotoksičnosti; rizik od kutanih reakcija ne može se isključiti.
- PRAC je smatrao da je potrebno implementirati nekoliko novih mjera kako bi se smanjili ti rizici. To uključuje preporuke o početku liječenja s polovicom uobičajene doze, kontraindikaciju za bolesnike s anamnezom i/ili trenutnom bolesti jetre i jasnu preporuku za bolesnike o prekidu liječenja čim se pojavi proljev. Diacerein se također više ne preporučuje za bolesnike u dobi od 65 godina. Osim toga, s obzirom na rizik od probavnih poremećaja i potencijalni rizik od jetrenih reakcija, PRAC je smatrao potrebnim ograničiti propisivanje na liječnike iskusne u liječenju osteoartrisa. Naposljetku, smatra se da je potrebno uključiti informacije o kutanim rizicima u Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC).
- PRAC je zaključio da bi se rizik od teškog proljeva povezan s uporabom lijekova koji sadrže diacerein i pojava potencijalno teških jetrenih reakcija mogao umanjiti prethodno navedenim mjerama minimizacije rizika koje treba uključiti u Sažetak opisa svojstava lijeka te motriti na odgovarajući način uz godišnje dostave PSUR-eva.

PRAC je posljedično zaključio da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže diacerein identificiran u Dodatku I. ostao povoljan te da je podložan promjenama u informacijama o lijekovima i uvjetima iznesenim u Dodatku IV.

Stajalište CMDh

Nakon što je pregledao konačnu preporuku PRAC-a od 6. ožujka 2014. kao i revidiranu konačnu preporuku PRAC-a, CMDh se složio s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku. Međutim, CMDh je smatrao da su bile potrebne određene promjene u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku kako bi se bolje odrazile preporuke PRAC-a i ispravile minorne nepodudarnosti. PRAC je preporučio da se ne koriste lijekovi koji sadrže diacerein kod bolesnika starijih od 65 godina, ali ta dob nije smatrana kontraindikacijom. CMDh je stoga smatrao da se bilo koje postojeće informacije o preporučenoj dozi u ovoj populaciji bolesnika ne smiju izbrisati iz dijela 4.2. Sažetka opisa svojstava lijeka i dijela 3 Upute o lijeku.

CMDh se također složio s PRAC-om da PSUR-eve treba dostavljati na godišnjoj bazi. Novi dogovoreni datum zaključivanja podataka (DLP) 31. prosinac 2014. za sve lijekove koji sadrže diacerein bit će naveden na Popisu referentnih datuma Europske unije (EURD popis).

CMDh je razmotrivši revidirane konačne preporuke PRAC-a od 10. srpnja 2014. godine u skladu s člankom 107.k stavcima 1. i 2. Direktive 2001/83/EZ izrazio stajalište o izmjeni odobrenja za stavljanje lijekova u promet koji sadrže diacerein za koje su nadopune informacija o lijeku opisane u Dodatku III. te su podložne uvjetima opisanim u Dodatku IV.