

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Gezien de herziene definitieve aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 10 juli 2014 met betrekking tot diacereïnebevattende geneesmiddelen, stemt de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) als volgt in met genoemde aanbeveling:

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die diacereïne bevatten (zie bijlage I)

Diacereïne is een symptomatisch, langzaam werkend geneesmiddel bij osteoarthritis (SYSADOA). Hoewel het werkingsmechanisme niet volledig bekend is, verschilt het middel van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) aangezien het de synthese van prostaglandine niet remt en ook de concentratie hiervan niet beïnvloedt. Diacereïne en rheïne (de actieve metaboliet ervan) zijn antrachinonderivaten. Er wordt aangenomen dat diacereïne werkt door de effecten te blokkeren/verminderen van interleukine-1 β , een eiwit dat betrokken is bij het proces van gewrichtskraakbeendestructie en synoviale ontsteking (Yaron M. *et al.*, 1999; Alvarez Soria *et al.*, 2008; Legendre F. *et al.*, 2009).

Diacereïne was voornamelijk geïndiceerd als orale behandeling voor osteoarthritis, een chronische degeneratieve gewrichtsziekte met een hoge prevalentie in de ouder wordende populatie. Pijn en functiebeperking van de aangetaste gewrichten zijn de belangrijkste manifestaties van osteoarthritis. Voor een juiste diagnose dienen zowel klinische als radiologische criteria in aanmerking te worden genomen. Over het algemeen omvat de behandeling niet-farmacologische therapieën zoals gewichtsbeheersing, fysiotherapie, lichaamsbeweging, patiëntvoorlichting alsmede farmacologische interventie. Er is geen consensus over de rol van SYSADOA bij de farmacologische behandeling van osteoarthritis. Over het algemeen wordt een dergelijk middel bij de therapie als aanvulling beschouwd op pijnstillers en anti-inflammatoire geneesmiddelen.

In 2012 werd door de Franse nationale bevoegde instantie (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) een beoordeling van de baten-risicoverhouding van diacereïnebevattende geneesmiddelen in gang gezet, die het optreden van zeer frequente spijsverteringsaandoeningen, gevallen van hepatitis en ernstige huidreacties bij met diacereïne behandelde patiënten onderstreepte. Daarnaast, en volgens de klinische proeven en bibliografische gegevens, bleek de werkzaamheid bij de symptomatische behandeling van osteoarthritis zwak, met een geringe invloed op pijn en functionele symptomen en zonder aangetoonde afname van de inname van NSAID's in de met diacereïne behandelde populatie.

Gezien het bovenstaande verzocht het ANSM het PRAC een advies te geven over de baten-risicoverhouding van diacereïnebevattende geneesmiddelen bij de goedgekeurde indicaties en over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Werkzaamheidskwesties

In het kader van deze verwijzingsprocedure bekeek het PRAC alle beschikbare gegevens over de werkzaamheid van diacereïnebevattende geneesmiddelen.

De effecten van diacereïne op pijn en fysiek functioneren van de gewrichten zijn bij een aantal onderzoeken als primaire eindpunten beoordeeld. De structuurmodificerende effecten van diacereïne en het NSAID-sparende effect van het middel (secundair eindpunt) zijn ook bij een paar onderzoeken beoordeeld.

Dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken die tijdens de afgelopen twintig jaar zijn uitgevoerd, lieten heterogene resultaten zien, wat kan worden verklaard door het gebruikelijke sterke placebo-effect bij dit soort indicaties. Over het geheel genomen lieten de onderzoeken een bescheiden maar statistisch significant effect zien op pijn en fysiek functioneren. Hoewel 'dubbelblind' een beoogd methodologisch kenmerk was van de klinische proeven die met diacereïne werden uitgevoerd, werd het echter twijfelachtig geacht of deze blindering in de praktijk werd bereikt, gezien de zeer duidelijke effecten (urineverkleuring, diarree) die door diacereïne werden veroorzaakt. In geen van de proeven werd op dit punt ingegaan. Daarnaast werden de ontbrekende gegevens en hoe hiermee werd omgegaan, vanuit statistisch oogpunt problematisch geacht.

De informatie uit verschillende meta-analyses van de met diacereïne uitgevoerde klinische proeven liet een gering gunstig effect van diacereïne bij de behandeling van osteoartritis van de knie en heup zien, waarbij verschillende criteria werden gehanteerd bij het opnemen van de klinische proeven in de meta-analyses. De kwaliteit van de onderzoeken was echter heterogeen en publicatievertekening kon niet worden uitgesloten aangezien alleen gepubliceerde onderzoeken en niet-gepubliceerde onderzoeken die door de bedrijven waren gesponsord in de systematische overzichten werden opgenomen.

De hoofdonderzoeken waarbij structurele progressie of ziektemodificerende eigenschappen bij osteoartritis werden beoordeeld ((i) Echodiah-onderzoek (Dougados *et al.* 2001) met 255 patiënten in de diacereïne-arm en 252 in de placebo-arm gedurende drie jaar behandeling, en (ii) Pham-onderzoek (2004) met 85 patiënten in de diacereïne-arm en 85 in de placebo-arm gedurende één jaar) lieten geen overtuigend bewijs zien van het effect van diacereïne op pijn of fysiek functioneren. Daarnaast werd in beide gevallen door de onderzoeksauteurs geen verschil tussen groepen gemeld voor wat betreft pijnstillergebruik. Alleen het onderzoek van Dougados liet werkzaamheid zien bij variabelen met betrekking tot een gunstige invloed van diacereïne op structurele progressie of ziektemodificerende eigenschappen bij osteoartritis. Bij het tweede klinische onderzoek werd diacereïne gebruikt in één van de controlegroepen bij een proef waarbij werd beoogd het effect van intra-articulaire injecties met hyaluronzuur bij progressie van osteoartritis aan te tonen (wat niet werd aangetoond). De beschikbare gegevens waren derhalve niet voldoende om een conclusie te trekken over de structuurmodificerende effecten van diacereïne bij osteoartritis en er waren geen gegevens beschikbaar over een mogelijk effect van diacereïne met betrekking tot het uitstellen van chirurgie.

Ten slotte werd bij verschillende dubbelblinde, gerandomiseerde klinische onderzoeken het beweerde NSAID-sparende effect van diacereïne als secundair eindpunt geanalyseerd. Omdat een afname van het gebruik van NSAID's slechts bij één onderzoek werd aangetoond, kon een sparend effect van diacereïne op NSAID's niet worden bevestigd. Er werd echter erkend dat een sparend effect op paracetamolgebruik bij vier van acht klinische onderzoeken was aangetoond.

Veiligheidskwesties

Het PRAC bekeek alle beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en ervaringen na het in de handel brengen aangaande de veiligheid van de diacereïnebevattende producten, in het bijzonder met betrekking tot het risico op hepatotoxiciteit, maag-darmstoornissen en huidaandoeningen.

Diacereïne heeft net als andere antrachinonderivaten een hepatotoxisch effect waarvan het werkingsmechanisme onbekend is. Hoewel werd opgemerkt dat de gegevens uit klinische onderzoeken geen significante verschillen in leveraandoeningen lieten zien tussen de diacereïne- en de placebogroep, kwamen leveraandoeningen, indien aanwezig, in de meeste gevallen in de diacereïne-groep voor. Er werden verdere aanwijzingen van leverreacties gemeld, waaronder symptomatisch acuut leverletsel. Ongeveer 10% van de gemelde bijwerkingen bestond uit leveraandoeningen en in meer dan 68% van deze gevallen was diacereïne het enige verdachte geneesmiddel. Daarnaast zorgden twee gevallen voor ernstige bedenkingen: één fataal geval van

hepatitis waarbij geen andere oorzaak van hepatitis dan diacereïne kon worden gevonden, en één geval van acute hepatitis met suggestieve chronologie en geen andere verklaring.

Met betrekking tot het risico op maag-darmstoornissen was diarree een veel voorkomende en verwachte reactie op diacereïne. Bij tot 50% van de in klinische onderzoeken met diacereïne behandelde patiënten werd een laxerend effect waargenomen. Sommige onderzoeken wezen uit dat 25% van de patiënten met diarree tijdens behandeling met diacereïne last had van chronische diarree (gedefinieerd als diarree die meer dan vier weken aanhoudt). Het hoge uitvalpercentage als gevolg van diarree bij klinische proeven liet zien dat de aanvaardbaarheid van de behandeling in de diacereïne-groep lager was dan in de placebogroep.

Bij spontane meldingen hield een kwart van de ernstige gastro-intestinale gevallen verband met diarree. Het PRAC merkte ook op dat bij spontane kennisgevingen melding werd gemaakt van ernstige gevallen van diarree met uitdroging en elektrolytstoornissen. In een aantal gevallen werd ook melding gemaakt van ziekenhuisopname om de diarree verder te onderzoeken. Dit vormde een punt van zorg voor het PRAC en er dient te worden opgemerkt dat de patiënten bij deze onderzoeken werden blootgesteld aan invasief onderzoek (colonoscopie met biopsie). Daarnaast konden patiënten bij de behandeling van diarree ook worden blootgesteld aan symptomatische behandelingen.

Ten slotte werden met betrekking tot het risico op huidaandoeningen zorgen over de veiligheid van diacereïne geuit na een publicatie over een fataal geval van toxische epidermale necrolyse, waarbij diacereïne het meest verdachte geneesmiddel was. De huidige beoordeling liet zien dat huiduitslag, pruritus en eczeem bij klinische proeven de meest gemelde huidreacties waren, maar de beschikbare post-marketinggegevens lieten ook gevallen zien van erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN). Vanwege de beperkte beschikbare informatie over deze gevallen kon het PRAC geen conclusie over dit risico trekken, maar cutane toxiciteit van diacereïne kon niet worden uitgesloten.

Concluderend kan worden gesteld dat uit de beoordeling bleek dat de meest gemelde reacties bij diacereïne, zoals verwacht, bestonden uit maag-darmstoornissen, met name gevallen van diarree, die vaak ernstig waren en leidden tot complicaties zoals uitdroging en verstoring van de vocht- en elektrolytenbalans. Verder zijn gevallen van verhoogde leverenzymen gemeld en ernstige gevallen, waaronder een fatale leverreactie bij een patiënt die met diacereïne werd behandeld.

Baten-risicoverhouding

Na bestudering van alle gegevens die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) schriftelijk en bij de mondelinge toelichting werden verstrekt, heeft het PRAC geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van diacereïnebevattende producten bij de op dit moment goedgekeurde indicaties niet gunstig is.

Heronderzoeksprocedure

Nadat het advies van het PRAC tijdens de PRAC-bijeenkomst van 2013 was aangenomen, gaven twee vergunninghouders aan het niet eens te zijn met het oorspronkelijke advies voor schorsing. De vergunninghouders waren van mening dat er voldoende gegevens zijn ter ondersteuning van de werkzaamheid van diacereïne bij de symptomatische behandeling van osteoartritis van de heup en de knie, en stelden verdere risicobeperkende maatregelen voor om het risico op diarree en het mogelijke risico op leverreacties in verband met diacereïne te verlagen.

Het PRAC bevestigde dat het het geheel van de door de vergunninghouders in het kader van de oorspronkelijke verwijzingsprocedure overgelegde gegevens in aanmerking had genomen.

Desondanks, en gezien de nieuwe voorstellen van de vergunninghouders over mogelijke maatregelen om de risico's te minimaliseren, voerde het PRAC een nieuwe beoordeling van de beschikbare gegevens uit in het kader van het heronderzoek.

Het PRAC erkende dat, hoewel noch de beschikbare gerandomiseerde klinische proeven, noch de meta-analyses zonder gebreken waren, klinische proeven een bescheiden en statistisch significant effect laten zien voor diacereïne bij de eindpunten pijnverlichting en functiebeperking. Daarnaast bevestigden meta-analyses een gering maar consistent gunstig effect van diacereïne op osteoartritissymptomen. Diacereïne heeft een vertraagde initiële werkingsintrede en mag niet worden aanbevolen bij patiënten met snel verergerende osteoartritis van de heup, aangezien deze een zwakkere respons op diacereïne kunnen hebben. Er werd herhaald dat de structuurmodificerende effecten met betrekking tot kraakbeen door diacereïne bij osteoartritis en de langetermijnwerkzaamheid door de ingediende onderzoeken niet waren aangetoond; door drie onderzoeken werd echter een 'carry-over'-effect bevestigd. Verder kon, zoals eerder beoordeeld, een paracetamolsparend effect (in acht onderzoeken) en een sparend effect met betrekking tot NSAID's (in één onderzoek) worden geconstateerd, maar als bewijsmiddel zou verder onderzoek nodig zijn.

Met betrekking tot het veiligheidsprofiel van diacereïne werd opgemerkt dat de meest gemelde bijwerkingen bij gebruik van diacereïne volgens het etiket (100 mg/dag) in de klinische onderzoeken bestonden uit dunne ontlasting en diarree, waaronder ernstige diarree. Er werd ook opgemerkt dat de door diacereïne veroorzaakte diarree in de meeste gevallen snel na aanvang van de behandeling begon en na stopzetting van de behandeling reversibel leek te zijn. Er werd melding gemaakt van leverreacties, waaronder symptomatisch acuut leverletsel en één fataal geval van fulminante hepatitis. Om deze risico's te minimaliseren werden verschillende maatregelen voorgesteld, waaronder het verminderen van de aanbevolen dosering aan het begin van de behandeling en nieuwe maatregelen zoals een contra-indicatie bij patiënten met leverziekte, een sterke aanbeveling voor patiënten om de behandeling stop te zetten zodra diarree optreedt en een gebruiksbepijking bij patiënten van 65 jaar en ouder. Daarnaast overwoog het PRAC, vanwege het maag-darmrisico en het mogelijke risico op leverreacties, om het voorschrijven voor te behouden aan specialisten met ervaring in de behandeling van osteoartritis.

Aangezien sommige patiënten na inname van twee capsules per dag tijdens de eerste paar weken van de behandeling last kunnen krijgen van dunne ontlasting of diarree, wordt met betrekking tot de dosering aanbevolen om de behandeling te beginnen met de helft van de aanbevolen dagelijkse dosis, d.w.z. één capsule met 50 mg diacereïne per dag. De meeste voorbijgaande diarree wordt in de eerste twee tot vier weken gemeld en de laxerende eigenschappen van diacereïne lijken dosisafhankelijk te zijn. Er werd opgemerkt dat gunstige resultaten voor het primaire criterium, beoordeling van pijn bij beweging met behulp van een analoge visuele schaal (VAS), werden aangetoond bij patiënten die met 50 mg/dag werden behandeld. Daarnaast werd in een vergelijkend onderzoek naar de werkzaamheid en verdraagbaarheid van twee therapeutische behandelingen met diacereïne (een gewone behandeling (50 mg tweemaal per dag) gedurende drie maanden tegenover een progressieve behandeling (50 mg eenmaal per dag gedurende één maand, gevolgd door 50 mg tweemaal per dag gedurende twee maanden)) vastgesteld dat in de groep die eerst 50 mg eenmaal per dag en vervolgens 50 mg tweemaal per dag kreeg het deel patiënten dat last kreeg van diarree ongeveer 10% lager lag dan in de groep zonder titratie.

Het PRAC was van mening dat het van belang is dat patiënten hun behandeling met diacereïne stopzetten zodra diarree optreedt, om diarreecomplicaties zoals uitdroging en hypokaliëmie te voorkomen. Daarnaast werden waarschuwingen nodig geacht voor patiënten die tegelijk worden behandeld met diuretica, hartglycosiden of laxeermiddelen. Er werd ook geconcludeerd dat diacereïne niet langer mag worden aanbevolen bij patiënten van 65 jaar en ouder aangezien deze patiëntenpopulatie gevoeliger is voor diarreecomplicaties. Er wordt erkend dat osteoartritis van de knie

en heup vaker optreedt bij ouderen. Daarom is diacereïne voor sommige patiënten toch een relevante optie voor de symptomatische behandeling van osteoartritis van de knie en heup, maar voorzichtigheid is geboden en de patiënten moeten de behandeling stopzetten zodra ze last krijgen van diarree.

Met betrekking tot het mogelijke risico op leverreacties is melding gemaakt van verschillende levervoorvallen, waaronder ernstige leverreacties en één fataal geval van hepatitis. Het PRAC was van mening dat diacereïne dient te worden gecontra-indiceerd bij patiënten met huidige en/of eerdere leverziekte en dat patiënten vóór aanvang van de behandeling dienen te worden gecontroleerd op de belangrijkste oorzaken van actieve leverziekte. In de productinformatie dient de aanbeveling te worden opgenomen dat op tekenen van leverletsel moet worden gecontroleerd en voorzichtigheid moet worden betracht wanneer diacereïne gelijktijdig wordt gebruikt met andere geneesmiddelen die zijn geassocieerd met leverletsel. Patiënten dient te worden geadviseerd hun alcoholinname te beperken terwijl ze met diacereïne worden behandeld. Daarnaast dient de behandeling met diacereïne te worden stopgezet als verhoogde leverenzymen of vermoedelijke tekenen of symptomen van leverschade worden geconstateerd. Om adequate screening van patiënten bij aanvang van de behandeling te verzekeren, raadde het PRAC ook aan om behandeling met diacereïne alleen te laten starten door specialisten met ervaring in de behandeling van osteoartritis.

Verder was het PRAC van mening dat jaarlijks periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) dienen te worden ingediend. Aanvullende risicobeperkende maatregelen in het kader van een risicobeheersplan werden niet nodig geacht.

Algehele baten-risicoverhouding

Op basis van het geheel aan beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van diacereïne, en rekening houdend met alle risicobeperkende maatregelen die tijdens beoordeling en de heronderzoeksprocedure waren voorgesteld, concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van diacereïnebevattende geneesmiddelen gunstig bleef bij de symptomatische behandeling van osteoartritis, onder voorbehoud van wijzigingen in de productinformatie en voorwaarden.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking, voor diacereïnebevattende geneesmiddelen in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC alle beschikbare gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van diacereïnebevattende geneesmiddelen heeft bestudeerd, in het bijzonder gegevens met betrekking tot het risico op levertoxiciteit, maag-darmstoornissen en huidreacties die schriftelijk en door middel van mondelinge uitleg door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen zijn overgelegd;
- het PRAC de door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en door middel van mondelinge uitleg gegeven redenen voor heronderzoek heeft bestudeerd;
- het PRAC van mening was dat de beschikbare gegevens ter ondersteuning van het gebruik van diacereïne een bescheiden maar statistisch significant effect bij de behandeling van osteoartritis van de knie en heup, met een vertraagd effect, hebben laten zien; behandeling met diacereïne echter niet wordt aanbevolen bij patiënten met snel verergerende osteoartritis van de heup, aangezien deze een zwakkere respons op diacereïne kunnen hebben;

- het PRAC van mening was dat de beschikbare gegevens uit preklinische onderzoeken, klinische proeven, spontane case reports na het in de handel brengen en gepubliceerde literatuur hebben laten zien dat het gebruik van diacereïnebevattende producten is geassocieerd met veiligheidsbedenkingen zoals frequente gevallen van ernstige diarree en gevallen van mogelijk ernstige hepatotoxiciteit; het risico op huidreacties niet kon worden uitgesloten;
- het PRAC van mening was dat verschillende nieuwe maatregelen dienen te worden genomen om deze risico's te minimaliseren; deze bestonden uit een advies om de behandeling te starten met de helft van de normale dagelijkse dosis, een contra-indicatie bij patiënten met een eerdere en/of huidige leverziekte en een duidelijk advies voor patiënten om de behandeling stop te zetten zodra diarree optreedt; diacereïne tevens niet langer wordt aanbevolen voor patiënten van 65 jaar en ouder; daarnaast, gezien het maag-darmrisico en het mogelijke risico op leverreacties, het PRAC het nodig achtte om voorschrijving voor te behouden aan specialisten met ervaring in de behandeling van osteoartritis; ten slotte, informatie over het huidrisico in de samenvatting van de productkenmerken nodig werd geacht;

concludeerde het PRAC dat het risico op ernstige diarree in verband met het gebruik van diacereïnebevattende geneesmiddelen en het optreden van mogelijk ernstige leverreacties kan worden verminderd door de bovengenoemde risicobeperkende maatregelen die in de samenvatting van de productkenmerken moeten weergegeven en waarop adequaat moet worden gecontroleerd via jaarlijks ingediende PSUR's.

Dientengevolge concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van de in bijlage I aangegeven geneesmiddelen die diacereïne bevatten gunstig blijft, onder voorbehoud van de wijzigingen in de productinformatie en voorwaarden zoals aangegeven in bijlage IV.

Standpunt van het CMD(h)

Na de definitieve aanbeveling van het PRAC van 6 maart 2014 en de herziene definitieve aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft het CMD(h) ingestemd met de algemene wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbeveling. Het CMDh was echter van mening dat een aantal wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter nodig waren om de adviezen van het PRAC beter weer te geven en om kleine discrepanties te corrigeren. Het PRAC adviseerde om diacereïnebevattende geneesmiddelen niet te gebruiken bij patiënten ouder dan 65 jaar, maar beschouwde dit niet als een contra-indicatie. Het CMDh was derhalve van mening dat eventuele bestaande informatie over de aanbevolen dosis bij deze patiëntenpopulatie niet moet worden verwijderd uit rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken en rubriek 3 van de bijsluiter.

Het CMDh was het ook met het PRAC eens dat de PSUR's jaarlijks dienen te worden ingediend. De overeengekomen nieuwe gegevensafsluitingsdatum van 31 december 2014 voor alle diacereïnebevattende geneesmiddelen zal worden aangegeven in de lijst van uniale referentiedata (EURD-lijst).

Gelet op de herziene definitieve aanbeveling van het PRAC van 10 juli 2014 uit hoofde van artikel 107 duodecies, leden 1 en 2, van Richtlijn 2001/83/EG, heeft het CMD(h) een standpunt bepaald over de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van diacereïnebevattende geneesmiddelen waarvoor de amendementen van de productinformatie worden beschreven in bijlage III en onder voorbehoud van de voorwaarde die in bijlage IV is beschreven.