

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

O CMDh, depois de considerar a recomendação final revista do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) datada de 10 de julho de 2014 relativa aos medicamentos contendo diacereína, concorda com a referida recomendação, conforme descrito de seguida:

Resumo da avaliação científica de medicamentos contendo diacereína (ver Anexo I)

A diacereína é um medicamento sintomático de ação lenta na osteoartrose (SYSADOA). Embora não seja completamente conhecido, o seu mecanismo de ação difere do mecanismo dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), na medida em que não inibe a síntese de prostaglandina nem afeta os seus níveis. A diacereína e seu metabolito ativo, a reína, são derivados das antranquinonas. Pensa-se que o modo de funcionamento da diacereína consiste em bloquear/reduzir as ações da interleucina-1 β , uma proteína envolvida no processo de destruição da cartilagem articular e inflamação sinovial (Yaron M *et al.*, 1999; Alvarez Soria *et al.*, 2008; Legendre F *et al.*, 2009).

A diacereína era essencialmente indicada como um tratamento oral para a osteoartrose (OA), uma doença articular degenerativa crónica com prevalência elevada na população idosa. A dor e a incapacidade funcional das articulações afetadas são as principais manifestações da osteoartrose. O diagnóstico correto inclui critérios tanto clínicos como radiológicos. Em geral, o tratamento inclui terapêuticas não farmacológicas, como controlo do peso, fisioterapia, exercício físico, informação ao doente e intervenção farmacológica. Não existe consenso quanto ao papel dos SYSADOA no tratamento farmacológico da OA. Em geral, o seu lugar na terapêutica é considerado complementar dos analgésicos e dos anti-inflamatórios.

Em 2012, a autoridade nacional competente francesa (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) iniciou uma revisão da relação risco-benefício dos medicamentos contendo diacereína que sublinhou a ocorrência de distúrbios digestivos muito frequentes, casos de hepatite e reações cutâneas graves em doentes tratados com diacereína. Além disso, e de acordo com os ensaios clínicos e dados bibliográficos, a eficácia pareceu ser fraca no tratamento sintomático da osteoartrose, com impacto reduzido na dor e sintomas funcionais e sem demonstração de uma diminuição da ingestão de AINE na população tratada com diacereína.

Em face do exposto, a ANSM solicitou ao PRAC que fornecesse uma recomendação sobre a avaliação dos benefícios e riscos dos medicamentos contendo diacereína nas indicações autorizadas e um parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

Questões de eficácia

Enquanto parte deste procedimento de consulta, o PRAC reviu todos os dados disponíveis sobre a eficácia dos medicamentos contendo diacereína.

Os efeitos da diacereína na dor e função física das articulações foram avaliados numa série de estudos como parâmetro de avaliação final principais. Os efeitos modificadores de estrutura da diacereína também foram avaliados em alguns estudos, bem como o efeito de poupança dos AINE (parâmetro de avaliação final secundário).

Ensaio clínicos em dupla ocultação e controlados por placebo realizados nos últimos 20 anos apresentaram resultados heterogêneos, o que pode ser explicado pelo habitual efeito placebo elevado neste tipo de indicações. No geral, os estudos exibiram um efeito modesto, mas estatisticamente significativo, a nível da dor e função física. No entanto, apesar de a dupla ocultação ser uma característica metodológica prevista dos ensaios clínicos realizados com a

diacereína, considerou-se improvável ter sido possível garantir a ocultação na prática, tendo em conta os efeitos extremamente visíveis (coloração da urina e diarreia) causados pela diacereína. Este ponto não foi abordado em qualquer um dos ensaios. Além disso, os dados em falta e o tratamento destes foram considerados problemáticos de um ponto de vista estatístico.

As evidências obtidas em diferentes meta-análises dos ensaios clínicos realizados com a diacereína demonstraram um pequeno efeito benéfico da diacereína no tratamento da OA do joelho e da anca, com diferentes critérios para a inclusão dos ensaios clínicos nas meta-análises. No entanto, a qualidade dos estudos foi heterogênea, além de não ter sido possível excluir o enviesamento causado pela publicação, na medida em que só foram incluídos nas revisões sistemáticas ensaios publicados e ensaios não publicados promovidos pelas empresas.

Os principais estudos que avaliaram a progressão estrutural ou as propriedades modificadoras da doença na OA ((i) estudo Echodiah (Dougados *et al.* 2001) com 255 doentes no grupo da diacereína e 252 com placebo durante três anos de tratamento; e (ii) estudo Pham (2004), que incluiu 85 doentes no grupo da diacereína e 85 com placebo, durante um ano) não apresentaram provas convincentes da eficácia da diacereína na dor ou na função física. Além disso, em ambos os casos, os autores do estudo não notificaram quaisquer diferenças entre os grupos a nível do consumo de analgésicos. O estudo Dougados foi o único que demonstrou eficácia nas variáveis relacionadas com um impacto benéfico da diacereína na progressão estrutural ou propriedades modificadoras da doença na OA. No segundo ensaio clínico, a diacereína foi incluída num dos grupos de controlo de um ensaio destinado a demonstrar o efeito das injeções intra-articulares de ácido hialurónico na progressão da OA, efeito esse que não foi demonstrado. Por conseguinte, os dados disponíveis não foram suficientes para se chegar a qualquer conclusão quanto aos efeitos modificadores de estrutura da diacereína na osteoartrose e não existiam dados disponíveis relativamente a um potencial efeito da diacereína no adiamento da cirurgia.

Por último, diversos estudos clínicos aleatorizados em dupla ocultação analisaram o alegado efeito poupador de AINE pela diacereína enquanto parâmetro de avaliação final secundário. A redução na utilização de AINE só foi demonstrada num estudo e, por conseguinte, não foi possível confirmar um efeito poupador de AINE com a diacereína. No entanto, reconheceu-se ter sido demonstrado um efeito poupador de paracetamol em quatro de um total de oito ensaios clínicos.

Questões de segurança

O PRAC reviu todos os dados disponibilizados em estudos clínicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relativos à segurança dos medicamentos contendo diacereína, em particular em relação ao risco de hepatotoxicidade, doenças gastrointestinais e doenças cutâneas.

Como outros derivados da antraquinona, a diacereína tem um efeito hepatotóxico cujo mecanismo de ação é desconhecido. Embora se tenha constatado que os dados dos estudos clínicos não demonstraram diferenças significativas a nível dos distúrbios hepáticos entre a diacereína e o grupo placebo, quando presentes, os distúrbios hepáticos situaram-se, na maioria dos casos, no grupo da diacereína. Além disso, foi notificada evidência de reações hepáticas, incluindo lesão hepática aguda sintomática. Cerca de 10 % das reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas foram distúrbios hepáticos e, em mais de 68 % destes casos, a diacereína foi o único medicamento suspeito. Além disso, dois casos deram origem a preocupações graves: um caso de hepatite fatal, no qual não foi possível encontrar outros motivos para a mesma exceto a diacereína, e um caso de hepatite aguda com cronologia sugestiva e nenhuma outra explicação.

No que se refere ao risco de doenças gastrointestinais, a diarreia foi uma reação frequente e esperada da diacereína. Observou-se um efeito laxante em até 50 % dos doentes tratados com

diacereína em estudos clínicos. Alguns estudos revelaram que 25 % dos doentes com diarreia durante o tratamento com a diacereína sofreram de diarreia crónica, definida como diarreia com persistência superior a 4 semanas. A elevada taxa de abandono provocada pela diarreia em ensaios clínicos demonstrou que a aceitabilidade do tratamento foi pior no grupo diacereína do que no grupo placebo.

Em notificações espontâneas, um quarto dos casos gastrointestinais graves esteve relacionado com a diarreia. O PRAC também constatou que as notificações espontâneas diziam respeito a casos graves de diarreia com desidratação e distúrbios dos eletrólitos. Também foram notificados alguns casos de internamento para investigar adicionalmente a ocorrência da diarreia. Tal constituiu uma preocupação para o PRAC, e é necessário ter em conta que estas investigações expuseram os doentes a um exame invasivo (ou seja, colonoscopia com biopsia). Além disso, o tratamento da diarreia pode também expor os doentes a tratamentos sintomáticos.

Por último, no que se refere ao risco de distúrbios cutâneos, surgiram preocupações de segurança com a diacereína na sequência da publicação de um caso fatal de uma necrólise epidérmica tóxica, sendo a diacereína o medicamento mais suspeito na origem dos acontecimentos. A presente revisão mostrou que a erupção cutânea, o prurido e o eczema foram as reações cutâneas notificadas com mais frequência em ensaios clínicos, mas os dados disponíveis pós-comercialização no mercado revelaram casos de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET). Devido às informações limitadas disponíveis sobre estes casos, o PRAC não conseguiu chegar a uma conclusão quanto a este risco, embora não tenha sido possível excluir uma toxicidade cutânea da diacereína.

Para concluir, a revisão constatou que as reações notificadas com mais frequência com a diacereína foram, como previsto, doenças gastrointestinais, sobretudo diarreias, que eram frequentemente graves e causadoras de complicações, como desidratação e distúrbios do equilíbrio dos líquidos e eletrólitos. Além disso, foram notificados casos de aumentos das enzimas hepáticas, bem como casos graves, incluindo uma reação hepática fatal num doente tratado com diacereína.

Perfil benefício-risco

Tendo considerado os dados gerais apresentados pelos titulares das AIM, por escrito e durante a explicação oral, o PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo diacereína não é favorável nas indicações atualmente aprovadas.

Procedimento de reexaminação

Na sequência da adoção da recomendação do PRAC durante a reunião do PRAC de novembro de 2013, dois titulares das AIM expressaram o seu desacordo relativamente à recomendação inicial de suspensão. Os titulares das AIM consideraram que existem dados adequados que suportam a eficácia da diacereína no tratamento sintomático da osteoartrose da anca e do joelho e propuseram novas medidas de minimização dos riscos para reduzir o risco de diarreia e o potencial risco de reações hepáticas associadas à diacereína.

No âmbito do procedimento de consulta inicial, o PRAC confirmou ter considerado a totalidade dos dados apresentados pelos titulares das AIM. Não obstante, e dadas as novas propostas apresentadas pelos titulares das AIM para possíveis medidas de minimização dos riscos, o PRAC realizou uma nova avaliação dos dados disponíveis no contexto da reexaminação.

O PRAC reconheceu que, apesar das falhas nos ensaios clínicos aleatorizados disponíveis e nas meta-análises, os ensaios clínicos mostram um efeito modesto e estatisticamente significativo da diacereína nos parâmetros de avaliação final alívio da dor e incapacidade funcional. Além disso, as meta-análises confirmaram um efeito benéfico, reduzido mas consistente, da diacereína nos

sintomas da OA. A diacereína tem um início de ação retardado e não deve ser recomendada nos doentes com osteoartrose da anca de progressão rápida, na medida em que os mesmos podem ter uma resposta mais fraca à diacereína. Foi reiterado que os efeitos modificadores de estrutura da cartilagem pela diacereína na OA e a eficácia a longo prazo não foram demonstrados pelos estudos apresentados; Além disso, tal como previamente avaliado, foi possível detetar um efeito poupador de paracetamol (em oito ensaios) e um efeito poupador de AINE (em um ensaio), mas seriam necessárias mais pesquisas como prova de evidência.

No que se refere ao perfil de segurança da diacereína, constatou-se que os acontecimentos notificados com mais frequência com a diacereína, quando utilizada de acordo com a dosagem indicada no rótulo (100 mg/dia) nos ensaios clínicos, foram fezes moles e diarreia, incluindo diarreia grave. Também se constatou que, na maioria dos casos, a diarreia induzida por diacereína surgiu logo após o início do tratamento e pareceu ser reversível após a cessação do mesmo. Foram notificadas reações hepáticas, incluindo lesão hepática aguda sintomática e um caso fatal de hepatite fulminante. Para minimizar estes riscos, foram propostas várias medidas. Estas incluíram a redução da posologia recomendada no início do tratamento, além de novas medidas, como uma contraindicação em doentes com doença hepática, uma forte recomendação para os doentes interromperem o tratamento assim que ocorresse diarreia e uma restrição de utilização em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Além disso, tendo em conta o risco gastrointestinal e o potencial risco de reações hepáticas, o PRAC considerou limitar a prescrição a especialistas com experiência no tratamento da osteoartrose.

No que se refere à posologia, considerando que alguns doentes podem sofrer de fezes moles ou diarreia após a ingestão de duas cápsulas por dia durante as primeiras semanas de tratamento, é aconselhável iniciar o tratamento com metade da dose diária recomendada, ou seja, uma cápsula de 50 mg de diacereína por dia. A maioria dos casos de diarreia transitória é notificada nas primeiras 2 a 4 semanas, e as propriedades laxantes da diacereína parecem depender da dose. Constatou-se que foram demonstrados resultados favoráveis para o critério principal, avaliação na escala visual analógica (EVA) da dor em movimento, em doentes tratados com 50 mg/dia. Adicionalmente, num estudo comparativo da eficácia e tolerabilidade de dois regimes terapêuticos de diacereína (terapêutica convencional [50 mg duas vezes ao dia] durante 3 meses *versus* terapêutica gradual [50 mg uma vez ao dia durante um mês; 50 mg duas vezes ao dia durante dois meses], o número de doentes que desenvolveram diarreia diminuiu aproximadamente 10 % no grupo tratado com uma dose de 50 mg uma vez ao dia, seguida por 50 mg duas vezes ao dia, em comparação com o grupo sem titulação.

O PRAC considerou que é importante que os doentes interrompam o tratamento com a diacereína logo que ocorra diarreia, de modo a prevenir complicações da mesma, como desidratação e hipocalemia. Além disso, foram consideradas necessárias advertências para os doentes a receberem concomitantemente diuréticos, glicosídeos cardíacos ou laxantes. Concluiu-se também que a diacereína deve deixar de ser recomendada a doentes com idade igual ou superior a 65 anos, na medida em que esta população de doentes é mais vulnerável às complicações da diarreia. Dado a OA da anca e do joelho ser observada com mais frequência na população idosa, a diacereína continua a ser uma opção pertinente, no caso de determinados doentes, para o tratamento sintomático da OA da anca e do joelho. Contudo, recomenda-se precaução e a suspensão do tratamento caso os doentes desenvolvam diarreia.

No que se refere ao risco potencial de reações hepáticas, foram notificados diversos acontecimentos hepáticos, incluindo reações hepáticas graves e um caso fatal de hepatite. O PRAC considerou que a diacereína deve ser contraindicada em doentes com doença hepática em curso e/ou história de doença hepática e que os doentes devem ser despistados para a deteção das principais causas de doença hepática ativa antes do início do tratamento. A informação do medicamento deve refletir a recomendação para monitorizar os sinais de lesão hepática e devem

ser tomadas precauções quando a diacereína é utilizada de forma concomitante com outros medicamentos associados a lesões hepáticas. Os doentes devem ser aconselhados a limitar a ingestão de álcool durante o tratamento com a diacereína. Além disso, o tratamento com a diacereína deve ser interrompido caso se detete um aumento das enzimas hepáticas ou sinais ou sintomas suspeitos de lesões no fígado. Para garantir uma despistagem adequada dos doentes no início do tratamento, o PRAC recomendou também que a terapêutica com a diacereína só fosse iniciada por especialistas com experiência no tratamento de osteoartrose.

Além disso, o PRAC considerou que os relatórios periódicos de segurança (RPS) devem ser apresentados anualmente. Não foram consideradas necessárias medidas adicionais para minimizar os riscos no âmbito de um Plano de Gestão de Riscos.

Perfil benefício-risco geral

Com base na totalidade dos dados disponíveis sobre a segurança e a eficácia da diacereína, e considerando todas as medidas de minimização dos riscos propostas durante a avaliação e o procedimento de reexaminação, o PRAC concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo diacereína permaneceu favorável no tratamento sintomático da osteoartrose, sujeito a alterações na informação do medicamento e condições.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- o PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativo aos medicamentos contendo diacereína;
- o PRAC reviu todos os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança dos medicamentos contendo diacereína, especialmente em relação ao risco de hepatotoxicidade, doenças gastrointestinais e reações cutâneas, apresentados pelos titulares das AIM por escrito e nas explicações orais;
- o PRAC teve em conta os fundamentos para reexaminação apresentados pelos titulares das AIM por escrito e nas explicações orais;
- o PRAC considerou que os dados disponíveis de apoio à utilização da diacereína mostraram um efeito modesto mas estatisticamente significativo no tratamento da osteoartrose do joelho e da anca, com um efeito retardado. Contudo, o tratamento com a diacereína não é recomendado nos doentes com osteoartrose da anca de progressão rápida, na medida em que os mesmos podem ter uma resposta mais fraca à diacereína;
- o PRAC considerou que os dados disponíveis de estudos pré-clínicos, ensaios clínicos, notificações de casos espontâneos pós-comercialização no mercado e literatura publicada demonstraram que a utilização de medicamentos contendo diacereína está associada a preocupações de segurança, como casos frequentes de diarreia grave e casos de hepatotoxicidade potencialmente grave;
- o PRAC considerou ser necessário implementar várias novas medidas para minimizar esses riscos. Estas incluíram uma recomendação para iniciar o tratamento com metade da dose diária normal, uma contraindicação em doentes com história e/ou doença hepática em curso e uma recomendação clara para os doentes interromperem o tratamento assim que ocorrer diarreia. Além disso, a diacereína deixou de ser recomendada nos doentes com

idade igual ou superior a 65 anos. Por outro lado, tendo em conta o risco gastrointestinal e o potencial risco de reações hepáticas, o PRAC considerou necessário restringir a prescrição a especialistas com experiência no tratamento da osteoartrose. Por último, foram consideradas necessárias informações sobre o risco cutâneo no Resumo das Características do Medicamento (RCM);

- o PRAC concluiu que o risco de diarreia grave associada à utilização de medicamentos contendo diacereína e a ocorrência de reações hepáticas potencialmente graves poderá ser mitigado pelas medidas de minimização dos riscos acima mencionadas, a serem refletidas no RCM e adequadamente monitorizadas com apresentações anuais de RPS.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que a o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo diacereína identificados no Anexo I permanece favorável, sujeito às alterações acordadas da informação do medicamento e condições indicadas no Anexo IV.

Posição do CMDh

Tendo analisado a recomendação final do PRAC datada de 6 de março de 2014 e a recomendação final revista do PRAC, o CMDh concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação. No entanto, o CMDh considerou serem necessárias algumas alterações no RCM e no Folheto Informativo (FI) para melhor refletirem as recomendações do PRAC e corrigir pequenas discrepâncias. O PRAC recomendou que os medicamentos contendo diacereína não fossem utilizados em doentes com mais de 65 anos, embora não tenha considerado essa recomendação como uma contraindicação. Por conseguinte, o CMDh considerou que qualquer informação existente sobre a dose recomendada nesta população de doentes não deveria ser eliminada da secção 4.2 do RCM e da secção 3 do FI.

O CMDh também concordou com o PRAC que os RPS devem ser apresentados anualmente. A data de fecho dos dados (DLP) acordada de 31 de dezembro de 2014 para todos os medicamentos contendo diacereína irá constar da lista Europeia de datas de referência (lista EURD).

O CMDh, depois de considerar a recomendação final revista do PRAC datada de 10 de julho de 2014 e nos termos dos n.ºs 1 e 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, adotou uma posição quanto à alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo diacereína, relativamente aos quais as alterações à informação do medicamento se encontram estabelecidas no Anexo III e sujeitas à condição estabelecida no Anexo IV.