

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

După analiza recomandării finale a PRAC din data de 10 iulie 2014 cu privire la medicamentele care conțin diacereină, CMDh a fost de acord cu această recomandare, astfel cum este redată mai jos:

Rezumat general al evaluării științifice a medicamentelor care conțin diacereină (vezi anexa I)

Diacereina este un medicament cu acțiune lentă pentru tratamentul simptomatic al osteoartritei (symptomatic slow acting drug in osteoarthritis, SYSADOA). Chiar dacă mecanismul său de acțiune nu este pe deplin cunoscut, acesta diferă de medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene (AINS) deoarece nu inhibă sinteza prostaglandinei și nici nu afectează concentrațiile acesteia. Diacereina și metabolitul său activ, acidul dioxiantrachinon-carboxilic, sunt derivați antrachinonici. Se consideră că diacereina acționează prin blocarea/reducerea acțiunilor interleukinei-1 β , o proteină implicată în procesul de distrugere a cartilagiilor articulare și în inflamația sinovială (Yaron M et al., 1999; Alvarez Soria et al., 2008; Legendre F et al., 2009).

Diacereina a fost indicată în principal ca tratament cu administrare orală pentru osteoartrită (OA), o boală cronică degenerativă a articulațiilor cu o prevalență crescută la populația îmbătrânită. Principalele manifestări ale osteoartritei sunt durerile și incapacitatea funcțională a articulațiilor afectate. Diagnosticarea corectă include atât criterii clinice, cât și radiologice. În general, tratamentul include terapii nonfarmacologice, cum sunt controlul greutății, fizioterapia, exercițiile fizice, educarea pacientului, precum și intervenția farmacologică. Nu există un consens cu privire la rolul SYSADOA în tratamentul farmacologic al OA. În general, locul acestuia în terapie este considerat a fi suplimentar medicamentelor analgezice și antiinflamatorii.

În 2012, autoritatea națională competentă franceză (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a inițiat o evaluare a raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin diacereină, care a evidențiat incidența foarte frecventă a tulburărilor digestive, cazuri de hepatită și reacții cutanate grave la pacienții tratați cu diacereină. În plus, și conform studiilor clinice și datelor bibliografice, eficacitatea a părut a fi redusă în tratamentul simptomatic al osteoartritei, cu un impact scăzut asupra durerii și simptomelor funcționale și fără să demonstreze o reducere a aportului de AINS la pacienții tratați cu diacereină.

Având în vedere cele de mai sus, ANSM a solicitat PRAC să emită o recomandare privind raportul beneficiilor și al riscurilor pentru medicamentele care conțin diacereină în indicațiile autorizate și dacă autorizațiile de introducere pe piață pentru aceste produse ar trebui menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Aspecte de eficacitate

În cadrul acestei proceduri de sesizare, PRAC a evaluat toate datele disponibile privind eficacitatea medicamentelor care conțin diacereină.

Efectele diacereinei asupra durerii și a funcționalității fizice a articulațiilor au fost evaluate într-o serie de studii drept criterii finale primare de evaluare. De asemenea, în câteva studii au fost evaluate efectele structuro-modificatoare ale diacereinei, precum și efectul acestuia de economisire a AINS (criteriu final secundar de evaluare).

Studiile clinice în regim dublu-orb, controlate cu placebo, realizate în ultimii 20 de ani au condus la rezultate eterogene, care pot fi explicate prin efectul placebo puternic, obișnuit în acest tip de indicații. În general, studiile au demonstrat un efect modest, însă semnificativ din punct de vedere statistic, asupra durerii și a funcționalității fizice. Totuși, deși modelul dublu-orb a fost o caracteristică

metodologică deliberată a studiilor clinice realizate cu diacereină, s-a considerat incertă obținerea regimului orb în practică, având în vedere efectele foarte vizibile (colorarea urinei, diareea) produse de diacereină. Acest punct nu a fost abordat în niciunul dintre studii. În plus, datele lipsă și gestionarea acestora au fost considerate problematice din punct de vedere statistic.

Dovezile obținute din diferite metaanalize ale studiilor clinice realizate cu diacereină au demonstrat un efect benefic scăzut al diacereină în tratamentul osteoartritei genunchiului și șoldului cu diferite criterii pentru includerea studiilor clinice în metaanalize. Totuși, calitatea studiilor a fost eterogenă și nu au putut fi excluse erorile de publicare, deoarece în evaluările sistematice au fost incluse numai studiile publicate și studiile nepublicate sponsorizate de companii.

Studiile principale care au evaluat evoluția structurală a bolii sau proprietățile modificatoare ale bolii în OA [(i) studiul Echodiah (Dougados et al. 2001). 2001)] cu 255 de pacienți în grupul tratat cu diacereină și 252 tratați cu placebo pentru trei ani de tratament și (ii) studiul Pham (2004) care a inclus 85 de pacienți în grupul tratat cu diacereină și 85 tratați cu placebo timp de un an] nu au prezentat dovezi convingătoare privind eficacitatea diacereină asupra durerii sau a funcționalității fizice. În plus, în ambele cazuri, autorii studiilor nu au raportat diferențe între grupuri cu privire la consumul de analgezice. Doar studiul Dougados a demonstrat eficacitatea asupra variabilelor asociate unui impact benefic al diacereină asupra progresiei structurale sau a proprietăților modificatoare ale bolii în OA. În al doilea studiu clinic, diacereina a fost inclusă în unul din grupurile de control într-un studiu destinat a demonstra efectul injecțiilor intraarticulare cu acid hialuronic în progresia OA, acesta nefiind demonstrat. Prin urmare, datele disponibile au fost insuficiente pentru a concluziona cu privire la efectele structuro-modificatoare ale diacereină în osteoartrită și nu au fost disponibile date cu privire la potențialul efect al diacereină de amânare a intervenției chirurgicale.

În final, mai multe studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, au analizat drept criteriu final secundar de evaluare presupusul efect al diacereină de economisire a AINS. Reducerea utilizării AINS a fost demonstrată doar într-un singur studiu; prin urmare, efectul diacereină de economisire a AINS nu a putut fi confirmat. Totuși, în patru din opt studii clinice, a fost recunoscut faptul că a fost demonstrat un efect de economisire a paracetamolului.

Aspecte de siguranță

PRAC a evaluat toate datele disponibile din studiile clinice, din literatura de specialitate publicată și din experiența ulterioară introducerii pe piață privind siguranța produselor care conțin diacereină, în special în legătură cu riscul de hepatotoxicitate, tulburări gastrointestinale și afecțiuni cutanate.

Diacereina, la fel ca alți derivați ai antrachinonei, are un efect hepatotoxic pentru care mecanismul de acțiune nu este cunoscut. Deși s-a remarcat faptul că datele obținute din studiile clinice nu au indicat diferențe semnificative între grupul tratat cu diacereină și cel tratat cu placebo în privința afecțiunilor hepatice, atunci când au fost prezente acestea au apărut, în majoritatea cazurilor, în grupul tratat cu diacereină. În plus, au fost raportate dovezi de reacții hepatice, inclusiv afectare hepatică acută simptomatică. Aproximativ 10% din reacțiile adverse la medicament raportate au fost afecțiuni hepatice, iar în peste 68% din aceste cazuri diacereina a fost singurul medicament suspectat. În plus, două cazuri au prezentat motive serioase de îngrijorare: un caz letal de hepatită în care nu a putut fi identificată nicio altă explicație pentru hepatită în afară de diacereină și un caz de hepatită acută cu o cronologie sugestivă și fără nicio altă explicație.

Referitor la riscul de tulburări gastrointestinale, diareea a fost o reacție obișnuită și așteptată a diacereină. În studiile clinice, a fost observat un efect laxativ la până la 50% din pacienții tratați cu diacereină. Unele studii au evidențiat faptul că 25% din pacienții cu diaree în timpul tratamentului cu

diacereină au prezentat diaree cronică, definită ca diaree care a persistat mai mult de 4 săptămâni. Rata mare de abandon în studiile clinice din cauza diareii a dovedit că acceptabilitatea tratamentului a fost inferioară în grupul tratat cu diacereină față de grupul placebo.

În raportările spontane, un sfert din cazurile gastrointestinale grave au fost în legătură cu diareea. De asemenea, PRAC a remarcat că raportările spontane au informat despre cazuri grave de diaree asociată cu deshidratare și tulburări electrolitice. De asemenea, au fost raportate o serie de cazuri de spitalizare pentru investigarea în continuare a evenimentului diareic. Acesta a reprezentat un motiv de îngrijorare pentru PRAC și trebuie remarcat faptul că aceste investigații au expus pacienții la examinări invazive (și anume, colonoscopie cu biopsie). În plus, abordarea clinică a diareii ar putea expune pacienții și la tratamente simptomatice.

În final, referitor la riscul de afecțiuni cutanate, au fost prezentate motive de îngrijorare privind siguranța în legătură cu diacereina ca urmare a publicării unui caz letal de necroliză epidermică toxică, diacereina fiind medicamentul cel mai suspectat pentru aceste evenimente. Prezenta evaluare a demonstrat că erupția cutanată, pruritul și eczema au fost cele mai frecvente reacții cutanate raportate în studiile clinice, însă datele disponibile ulterior introducerii pe piață au evidențiat cazuri de eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET). Din cauza informațiilor limitate disponibile cu privire la aceste cazuri, PRAC nu a putut concluziona cu privire la acest risc, însă nu a putut fi exclusă toxicitatea cutanată a diacereinei.

În concluzie, evaluarea a determinat că reacțiile raportate cel mai frecvent în asocieră cu diacereină au fost, așa cum era de așteptat, tulburările gastrointestinale, în special diaree, care deseori au fost severe și au condus la complicații, cum ar fi deshidratare și tulburări ale echilibrului lichidelor și electrolitilor. În plus, au fost raportate cazuri de creștere a valorilor enzimelor hepatice, precum și cazuri grave, inclusiv o reacție hepatică letală la un pacient tratat cu diacereină.

Raportul beneficiu-risc

După analizarea tuturor datelor prezentate, furnizate în scris și în explicația orală de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin diacereină nu este favorabil în indicațiile aprobate în prezent.

Procedura de reexaminare

În urma adoptării recomandării PRAC, în cursul reuniunii PRAC din noiembrie 2013, doi titulari ai autorizațiilor de introducere pe piață și-au exprimat dezacordul față de recomandarea inițială pentru suspendare. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață au considerat că există date adecvate pentru susținerea eficacității diacereinei în tratamentul simptomatic al osteoartritei șoldului și genunchiului și a propus măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului de diaree și a riscului potențial de reacții hepatice asociate cu diacereină.

PRAC a confirmat faptul că a analizat toate datele prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață în contextul procedurii de sesizare inițiale. Cu toate acestea și date fiind noile propuneri ale titularilor autorizațiilor de introducere pe piață privind măsuri posibile de reducere la minimum a riscurilor, PRAC a efectuat o nouă evaluare a datelor disponibile în contextul reexaminării.

PRAC a recunoscut că, deși nici studiile clinice randomizate disponibile, nici metaanalizele nu au fost lipsite de deficiențe, studiile clinice demonstrează un efect modest și semnificativ din punct de vedere statistic pentru diacereină pentru criteriile finale, ameliorarea durerii și incapacitatea funcțională. În plus, metaanalizele au confirmat un efect benefic, redus, dar constant, al diacereinei asupra simptomelor OA. Diacereina are un debut întârziat al acțiunii și nu trebuie recomandat la pacienții cu

osteoartrită a șoldului cu progresie rapidă, deoarece aceștia pot avea un răspuns mai slab la diacereină. S-a reafirmat faptul că efectele structuro-modificatoare ale diacereină asupra cartilagiului în OA și eficacitatea pe termen lung nu au fost demonstrate de studiile prezentate; totuși, trei dintre studii au confirmat un efect rezidual. În plus, așa cum a fost evaluat anterior, au putut fi detectate un efect de economisire a paracetamolului (în opt studii) și un efect de economisire a AINS (într-un studiu), însă pentru dovezi de confirmare ar fi necesare cercetări suplimentare.

Referitor la profilul de siguranță al diacereină, a fost remarcat faptul că evenimentele raportate cel mai frecvent în asociere cu diacereină atunci când a fost utilizat conform recomandărilor (100 mg/zi) în studiile clinice, au fost scaune moi și diaree, inclusiv diaree severă. De asemenea, a fost remarcat faptul că, în majoritatea cazurilor de diaree indusă de diacereină, aceasta a debutat la puțin timp de la inițierea tratamentului și a părut a fi reversibilă după oprirea tratamentului. Au fost raportate reacții hepatice, inclusiv afectare hepatică acută simptomatică și un caz letal de hepatită fulminantă. Pentru a reduce la minimum aceste riscuri au fost propuse mai multe măsuri. Acestea au inclus reducerea recomandărilor de dozaj la începutul tratamentului și măsuri noi, cum ar fi contraindicarea la pacienți cu boală hepatică, o recomandare fermă pentru pacienți de a opri tratamentul în momentul în care apare diareea și o restricție de utilizare la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. În plus, dat fiind riscul gastrointestinal și riscul potențial de reacții hepatice, PRAC a avut în vedere restricționarea prescrierii la medicii specialiști cu experiență în tratamentul osteoartritei.

În ceea ce privește doza, întrucât unii pacienți pot prezenta scaune moi sau diaree după administrarea a două capsule pe zi în timpul primelor săptămâni de tratament, se recomandă începerea tratamentului cu jumătate din doza zilnică recomandată, adică o capsulă de diacereină de 50 mg pe zi. Majoritatea evenimentelor de diaree tranzitorie au fost raportate în primele 2 până la 4 săptămâni, iar proprietățile laxative ale diacereină par a fi dependente de doză. A fost remarcat faptul că s-au obținut rezultate favorabile pentru criteriul primar, evaluarea durerii la deplasare pe scara vizuală analogică (SVA), la pacienții tratați cu 50 mg/zi. În plus, într-un studiu comparativ al eficacității și tolerabilității celor două scheme de tratament ale diacereină [tratamentul obișnuit (doză de 50 mg de două ori pe zi) timp de trei luni față de tratamentul progresiv (doză de 50 mg o dată pe zi timp de o lună; apoi în doză de 50 mg de două ori pe zi timp de două luni], proporția pacienților care au dezvoltat diaree a scăzut cu aproximativ 10% în grupul tratat cu doza de 50 mg o dată pe zi urmată de doza de 50 mg de două ori pe zi față de grupul fără titrare.

PRAC a considerat că este important ca pacienții să oprească tratamentul cu diacereină când apare diareea, pentru a evita complicațiile asociate diareei, cum sunt deshidratarea și hipokaliemia. În plus, au fost considerate necesare avertismente pentru pacienții cărora li se administrează concomitent diuretice, glicozide cardiace sau laxative. De asemenea, s-a concluzionat că diacereină nu mai trebuie recomandată pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, întrucât această grupă de pacienți este mai vulnerabilă la complicațiile asociate diareei. Este recunoscut faptul că osteoartrita genunchiului și șoldului se întâlnește mai frecvent la populația vârstnică. Prin urmare, diacereină este încă o opțiune relevantă pentru unii pacienți pentru tratamentul simptomatic al osteoartritei genunchiului și șoldului, dar se recomandă precauție, iar tratamentul trebuie oprit dacă la pacienți apare diareea.

Referitor la riscul potențial de reacții hepatice, au fost raportate mai multe evenimente hepatice, inclusiv reacții hepatice grave și un caz letal de hepatită. PRAC a considerat că diacereină trebuie contraindicată la pacienții cu boală hepatică curentă și/sau în antecedente și că înainte de începerea tratamentului pacienții trebuie examinați pentru cauze majore de boală hepatică activă. Informațiile referitoare la produs trebuie să reflecte recomandarea de monitorizare a semnelor de afectare hepatică și se recomandă precauție atunci când diacereină se utilizează concomitent cu alte medicamente asociate cu afectarea hepatică. Pacienților trebuie să li se recomande să reducă consumul de alcool în timpul tratamentului cu diacereină. În plus, tratamentul cu diacereină trebuie oprit în cazul în care se detectează creșteri ale enzimelor hepatice sau sunt suspectate semne sau simptome de afectare

hepatică. Pentru a se asigura examinarea corespunzătoare a pacienților la începutul tratamentului, PRAC a recomandat, de asemenea, ca tratamentul cu diacereină să fie inițiat numai de către medici specialiști cu experiență în tratamentul osteoartritei.

În plus, PRAC a considerat că rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) trebuie depuse anual. Nu au fost considerate necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor în cadrul unui plan de gestionare a riscurilor.

Raportul general beneficiu-risc

Pe baza ansamblului datelor disponibile privind siguranța și eficacitatea diacereină și având în vedere toate măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse în cursul evaluării și al procedurii de reexaminare, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin diacereină se menține favorabil în tratamentul simptomatic al osteoartritei, sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs și a condițiilor.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, care a rezultat din datele legate de farmacovigilență, pentru medicamentele care conțin diacereină;
- PRAC a analizat toate datele disponibile privind eficacitatea și siguranța medicamentelor care conțin diacereină, în special datele în legătură cu riscul de hepatotoxicitate, tulburări gastrointestinale și reacții cutanate prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, în scris și în explicațiile verbale;
- PRAC a analizat motivele pentru reexaminare prezentate de titularii autorizațiilor de introducere pe piață, în scris și în explicațiile verbale;
- PRAC a considerat că datele disponibile care susțin utilizarea diacereină au demonstrat un efect modest, însă semnificativ din punct de vedere statistic, în tratamentul osteoartritei genunchiului și a șoldului, asociat cu un efect întârziat. Totuși, tratamentul cu diacereină este contraindicat la pacienții cu osteoartrită a șoldului cu progresie rapidă, deoarece aceștia pot avea un răspuns mai slab la diacereină;
- PRAC a considerat că datele disponibile obținute din studiile preclinice, studiile clinice, raportările spontane de cazuri ulterior introducerii pe piață și literatura de specialitate publicată au demonstrat că medicamentele care conțin diacereină sunt asociate cu motive de îngrijorare, privind siguranța, cum sunt cazuri frecvente de diaree severă și cazuri de hepatotoxicitate potențial grave; nu a putut fi exclus un risc de reacții cutanate.
- PRAC a considerat că trebuie puse în aplicare mai multe măsuri noi de reducere la minimum a acestor riscuri. Acestea au inclus o recomandare de începere a tratamentului cu jumătate din doza zilnică obișnuită, o contraindicație la pacienții cu boală hepatică curentă și/sau în antecedente și o recomandare clară pentru pacienți de oprire a tratamentului atunci când apare diareea. De asemenea, diacereina nu mai este recomandată pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. În plus, dat fiind riscul gastrointestinal și riscul potențial de reacții hepatice, PRAC a considerat necesar să restricționeze prescrierea la medicii specialiști cu experiență în tratamentul osteoartritei. În final, s-a considerat că în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) sunt necesare informații privind riscul cutanat;

- PRAC a concluzionat că riscul de diaree severă asociat cu utilizarea medicamentelor care conțin diacereină și incidența reacțiilor hepatice potențial severe ar putea fi reduse prin măsurile de reducere la minimum a riscurilor menționate anterior, care să fie reflectate în RCP și monitorizate în mod corespunzător prin depunerea anuală a RPAS.

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin diacereină, identificate în anexa I, rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs și a condițiilor prevăzute în anexa IV.

Poziția CMDh

După ce a analizat recomandarea finală a PRAC din data de martie 2014 și recomandarea finală a PRAC revizuită, CMDh a fost de acord cu concluziile științifice generale și cu motivele recomandării. Totuși, CMDh a considerat că erau necesare unele modificări în RCP și în prospect pentru a reflecta mai bine recomandările PRAC și pentru a corecta inexactități minore. PRAC a recomandat ca medicamentele care conțin diacereină să nu fie utilizate pentru pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani, însă nu a considerat aceasta ca fiind o contraindicație. Prin urmare, CMDh a considerat că nicio informație existentă privind doza recomandată la acest grup de pacienți nu trebuie ștearsă de la pct. 4.2 din RCP și de la pct. 3 din prospect.

De asemenea, CMDh a fost de acord cu PRAC în privința faptului că RPAS trebuie depus anual. Noua dată limită pentru primirea informațiilor, 31 decembrie 2014, pentru toate medicamentele care conțin diacereină va fi reflectată în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD).

După ce a analizat recomandarea finală revizuită a PRAC din data de 10 iulie 2014, în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a adoptat o poziție privind modificarea autorizațiilor de introducere pe piață ale medicamentelor care conțin diacereină pentru care modificările informațiilor referitoare la produs sunt stabilite în anexa III și sub rezerva condiției prevăzute în anexa IV.