

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Skupina CMDh se je po proučitvi pregledanega končnega priporočila, ki ga je za zdravila, ki vsebujejo diacerein, 10. julija 2014 izdal odbor PRAC, strinjala s priporočilom, ki je navedeno v nadaljevanju:

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil, ki vsebujejo diacerein (glejte Prilogo I)

Diacerein je simptomatsko počasi delujoče zdravilo za osteoartritis (SYSADOA – symptomatic slow acting drug in osteoarthritis). Njegov mehanizem delovanja ni popolnoma znan, vendar se razlikuje od nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), saj ne zavira sinteze prostaglandinov, niti ne vpliva na njihovo koncentracijo. Diacerein in njegov aktivni presnovek rein sta derivata antrakinona. Diacerein domnevno deluje tako, da zavira/zmanjšuje delovanje interleukina-1 β , beljakovine, ki sodeluje v procesu propadanja sklepnega hrustanca in sinovialnega vnetja (Yaron M. et al., 1999; Alvarez Soria et al., 2008; Legendre F. et al., 2009).

Diacerein je bil v glavnem indiciran za peroralno zdravljenje osteoartritisa (OA), kronične degenerativne bolezni sklepov, ki je zelo razširjena med starajočim se prebivalstvom. Glavna simptoma osteoartritisa sta bolečina in funkcionalna prizadetost sklepov. Pravilna diagnoza zajema tako klinična kot radiološka merila. Zdravljenje običajno vključuje nefarmakološke ukrepe, kot so uravnavanje telesne mase, fizioterapija, telesna vadba in izobraževanje bolnikov, ter farmakološko posredovanje. Mnenja o tem, kakšna je vloga simptomatskega počasi delujočega zdravila za osteoartritis pri farmakološkem zdravljenju OA, so deljena. Na splošno velja, da ima svoje mesto pri zdravljenju kot dodatek k analgetikom in protivnetnim zdravilom.

Francoski pristojni nacionalni organ (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM) je leta 2012 sprožil pregled razmerja med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo diacerein, med katerim je odkril, da se pri bolnikih, ki se zdravijo z diacereinom, zelo pogosto pojavljajo prebavne motnje ter tudi primeri hepatitisa in resnih kožnih reakcij. Poleg tega klinična preskušanja in bibliografski podatki kažejo na majhno učinkovitost zdravila pri simptomatskem zdravljenju osteoartritisa z majhnim vplivom na bolečino in funkcionalne simptome, poleg tega pa ni dokazov o tem, da bi se pri bolnikih, zdravljenih z diacereinom, zmanjšal vnos nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Na podlagi navedenega je agencija ANSM zaprosila odbor PRAC, naj izda priporočilo v zvezi z razmerjem med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo diacerein, pri odobrenih indikacijah in o tem, ali naj se dovoljenja za promet s temi zdravili ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

Vidiki učinkovitosti

Odbor PRAC je v okviru tega napotitvenega postopka pregledal vse razpoložljive podatke o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo diacerein.

Učinke diacereina na bolečino in funkcijo sklepov so kot primarne končne točke ovrednotili v številnih študijah. V nekaj študijah so ocenili tudi vpliv diacereina na strukturne spremembe in zmanjšanje potrebe po uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (sekundarna končna točka).

Dvojno slepa s placebom kontrolirana klinična preskušanja, ki so jih izvedli v zadnjih 20 letih, so dala različne rezultate, ki jih je mogoče pojasniti z običajno visoko stopnjo placebo učinka pri tovrstnih indikacijah. Na splošno so študije pokazale skromen, vendar statistično značilen učinek na bolečino in funkcijo sklepov. Vendar pa naj bi metodologija kliničnih preskušanj, opravljenih z diacereinom, po načrtu vključevala dvojno zakrivanje, a se je pojavil dvom, ali je bilo zakrivanje doseženo tudi v praksi, saj ima diacerein zelo očitne neželene učinke (obarvanje urina, driska). Tega dejstva niso upoštevali v

nobenem preskušanju. Poleg tega so bili s statističnega vidika problematični manjkajoči podatki in ravnanje z njimi.

Dokazi, pridobljeni iz različnih metaanaliz kliničnih preskušanj, opravljenih z diacereinom, so pokazali majhen ugoden učinek diacereina pri zdravljenju osteoartritisa kolena in kolka ob različnih merilih za vključitev kliničnih preskušanj v metaanalize. Vendar pa je bila kakovost študij različna, izključiti pa ni mogoče niti pristranskosti objav, saj so bila v sistematske preglede vključena samo objavljena preskušanja in neobjavljena preskušanja, ki so jih sponzorirale družbe.

Glavni študiji, v katerih so ocenjevali napredovanje strukturnih sprememb ali vpliv na potek osteoartritisa ((i) študija Echodiah (Dougados et al., 2001) z 255 bolniki v skupini z diacereinom in 252 bolniki v skupini s placebom, ki so jih zdravili tri leta, in (ii) študija Pham (2004) s 85 bolniki v skupini z diacereinom in 85 bolniki v skupini s placebom, ki so jih zdravili eno leto), nista zagotovili prepričljivih dokazov o učinku diacereina na bolečino ali funkcijo sklepov. Poleg tega avtorji študije v nobenem primeru niso poročali o razlikah med skupinami glede uporabe analgetikov. Samo Dougadosova študija je pokazala učinek na spremenljivke, povezan z ugodnim vplivom diacereina na napredovanje strukturnih sprememb ali vplivom na potek osteoartritisa. V drugem kliničnem preskušanju so diacerein vključili v eno od kontrolnih skupin v preskušanju, da bi dokazali učinek intraartikularnih injekcij hialuronske kisline na napredovanje OA, kar pa jim ni uspelo. Razpoložljivi podatki torej niso bili zadostni, da bi omogočali zaključek o vplivu diacereina na strukturne spremembe pri osteoartritisu, podatki o morebitnem učinku diacereina, ki bi podaljšal čas do potrebne operacije, pa niso bili na voljo.

V nekaj dvojno slepih naključnih kliničnih preskušanjih so analizirali tudi domneven vpliv diacereina na zmanjšanje potrebe po uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (sekundarna končna točka). Zmanjšanje uporabe nesteroidnih protivnetnih zdravil so zabeležili samo v eni študiji, zato vpliva diacereina na zmanjšanje potrebe po uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil ni bilo mogoče potrditi. Po drugi strani pa so upoštevali, da so štiri od osmih kliničnih preskušanj pokazala vpliv na zmanjšanje potrebe po uporabi paracetamola.

Vidiki varnosti

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, objavljene literature in izkušenj v obdobju trženja o varnosti zdravil, ki vsebujejo diacerein, zlasti v povezavi s tveganjem za hepatotoksičnost, bolezni prebavil in bolezni kože.

Diacerein ima tako kot drugi derivati antrakinonov hepatotoksični učinek, katerega mehanizem delovanja ni znan. Podatki iz kliničnih študij sicer niso pokazali pomembnih razlik pri boleznih jeter, ki so se pojavile v skupini, zdravljeni z diacereinom in tisti s placebom, vendar pa so te bolezni večinoma opažali v skupini, zdravljeni z diacereinom. Poleg tega so zabeležili dokaze o jetrnih reakcijah, vključno s simptomatsko akutno poškodbo jeter. Bolezni jeter so predstavljale približno 10 % vseh neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi zdravila, pri čemer je bil diacerein v več kot 68 % primerov edini domnevni vzrok. Dva primera sta vzbudila resno zaskrbljenost: en primer hepatitisa s smrtnim izidom, za katerega niso našli nobenega drugega vzroka razen diacereina, in en primer akutnega hepatitisa, ki je časovno sovpadal z diacereinom, druge razlage pa ni bilo.

Kar zadeva tveganje za bolezni prebavil, je bila pogost in pričakovan neželen učinek diacereina driska. V kliničnih študijah so odvajalni učinek opazili pri do 50 % bolnikov, ki so jih zdravili z diacereinom. Nekatere študije so pokazale, da je 25 % bolnikov, pri katerih se je med zdravljenjem z diacereinom pojavila driska, imelo kronične driske, opredeljene kot driske, ki so trajale več kot 4 tedne. Visoka

stopnja prekinitve sodelovanja v kliničnih preskušanjih zaradi driske kaže na to, da je bila sprejemljivost zdravljenja slabša v skupini z diacereinom kot v skupini s placebom.

Med spontanimi poročili je bila z drisko povezana četrtina resnih primerov bolezni prebavil. Odbor PRAC je upošteval tudi, da so v spontanah poročilih navajali resne primere driske z dehidracijo in motnjami elektrolitov. Poročali so tudi o nekaj primerih hospitalizacije, ki je bila potrebna za nadaljnjo preiskavo primera driske. Odbor PRAC je bil zaradi tega zaskrbljen, poleg tega pa je treba izpostaviti tudi to, da so bili bolniki med hospitalizacijo izpostavljeni invazivni preiskavi (tj. kolonoskopiji z biopsijo). Poleg tega bi lahko bili bolniki med zdravljenjem driske izpostavljeni tudi simptomatskemu zdravljenju.

V zvezi s tveganjem za bolezen kože, povezanim z diacereinom, so se pojavili varnostni zadržki zaradi objavljenega primera toksične epidermalne nekrolize s smrtnim izidom, za katerega je bil domnevno najverjetnejši vzrok prav diacerein. Ta pregled je pokazal, da so bile najpogostejše kožne reakcije, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, izpuščaj, pruritus in ekcem, vendar pa so razpoložljivi podatki iz obdobja trženja razkrili primere multiformnega eritema, Stevens-Johnsonovega sindroma (SJS) in toksične epidermalne nekrolize (TEN). Zaradi omejenih informacij, ki so na voljo o teh primerih, odbor PRAC ni mogel zaključiti o tem tveganju, vendar pa toksičnih učinkov diacereina na kožo ni mogel izključiti.

Pregled je torej pokazal, da so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi diacereina, po pričakovanjih bolezni prebavil, še zlasti driska, ki je bila pogosto huda in je povzročila zaplete, kot so dehidracija ter motnje ravnovesja tekočin in elektrolitov. Poleg tega so poročali tudi o primerih zvišanja jetrnih encimov in o resnih primerih, med katerimi je bila tudi jetrna reakcija s smrtnim izidom pri bolniku, ki se je zdravil z diacereinom.

Razmerje med tveganji in koristmi

Po proučitvi vseh podatkov, ki so jih v obliki pisne dokumentacije in ustnih pojasnil podali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, je odbor PRAC zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo diacerein, ni ugodno pri trenutno odobrenih indikacijah.

Postopek ponovnega pregleda

Potem ko je odbor PRAC na seji novembra 2013 sprejel priporočilo, sta dva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom izrazila nestrinjanje s prvotnim priporočilom za začasen umik dovoljenj za promet. Imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sta menila, da je na voljo dovolj podatkov, ki dokazujejo učinkovitost diacereina pri simptomatskem zdravljenju osteoartritisa kolka in kolena, ter predlagala dodatne ukrepe za zmanjšanje tveganja za drisko in možnega tveganja za jetrne reakcije, povezane z diacereinom.

Odbor PRAC je potrdil, da je vse podatke, ki sta jih predložila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, proučil v okviru prvotnega napotitvenega postopka. Kljub temu je odbor PRAC ob upoštevanju novih predlogov imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom glede možnih ukrepov za zmanjšanje tveganj znova ocenil razpoložljive podatke v okviru ponovnega pregleda.

Odbor PRAC je potrdil, da so kljub pomanjkljivostim, ki so jih imela razpoložljiva naključna klinična preskušanja in metaanalize, klinična preskušanja pokazala skromen, vendar statistično značilen učinek diacereina pri končnih točkah, ki sta bili lajšanje bolečine in funkcionalna prizadetost. Poleg tega so metaanalize potrdile majhen, vendar dosleden ugoden učinek diacereina na simptome osteoartritisa. Za diacerein je značilen zapoznel začetek delovanja in se ne priporoča pri bolnikih s hitro napredujočim osteoartritisom kolka, saj bi se lahko slabše odzvali nanj. Ponovno je bilo poudarjeno, da predložene študije ne dokazujejo vpliva diacereina na strukturne spremembe na hrustancu pri osteoartritisu in

njegove dolgoročne učinkovitosti, so pa tri študije potrdile učinek prenosa. Kot so ocenili že pri prejšnjem pregledu, je mogoče zaznati vpliv na zmanjšanje potrebe po uporabi paracetamola (opazili so ga v osmih preskušanjih) in potrebe po uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (opazili so ga v enem preskušanju), vendar bi bile za potrditev teh ugotovitev potrebne dodatne raziskave.

Pri oceni varnostnega profila je bilo ugotovljeno, da so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so v kliničnih preskušanjih poročali pri uporabi diacereina v skladu z navodili (100 mg/dan), mehko blato in driska, vključno s hudo drisko. Prav tako je bilo ugotovljeno, da se je driska zaradi diacereina v večini primerov pojavila kmalu po začetku zdravljenja, po njegovi prekinitvi pa je izginila. Poročali so o jetrnih reakcijah, med katerimi sta bila tudi simptomatska akutna poškodba jeter in en primer fulminantnega hepatitisa s smrtnim izidom. Za zmanjšanje teh tveganj so bili predlagani različni ukrepi. Ti so vključevali zmanjšanje priporočenega odmerka ob začetku zdravljenja in nove ukrepe, kot so na primer kontraindikacija pri bolnikih z boleznijo jeter, odločno priporočilo, naj bolniki prekinejo zdravljenje, takoj ko se pojavi driska, in omejitev uporabe pri bolnikih, starih 65 let ali več. Poleg tega je odbor PRAC ob upoštevanju tveganja za boleznijo prebavil in možnega tveganja za jetrne reakcije obravnaval omejitev predpisovanja zdravila na specialiste, ki imajo izkušnje z zdravljenjem osteoartritisa.

Kar zadeva odmerjanje, je zaradi dejstva, da se lahko pri nekaterih bolnikih ob jemanju dveh kapsul na dan v prvih nekaj tednih zdravljenja pojavi mehko blato ali driska, priporočil, naj se zdravljenje začne s polovico priporočenega dnevnega odmerka, kar je ena 50-miligramska kapsula diacereina na dan. O prehodni driski večinoma poročajo v prvih 2 do 4 tednih, poleg tega pa so odvajalni učinki diacereina verjetno odvisni od odmerka. Ugotovljeno je bilo, da so pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom 50 mg/dan, zabeležili ugodne rezultate po glavnem merilu, ki je bila ocena bolečine pri gibanju na vizualni analogni lestvici (VAS). Opravili so tudi dodatno študijo, v kateri so proučili učinkovitost in tolerančnost obeh zdravljenj, ki vključujejo diacerein (običajno zdravljenje (50-miligramski odmerek dvakrat na dan) v obdobju 3 mesecev ter napredujoče zdravljenje (50-miligramski odmerek nekrat dnevno v obdobju enega meseca, nato isti odmerek dvakrat dnevno v obdobju dveh mesecev). Delež bolnikov, ki so dobili drisko, se je zmanjšal za približno 10 % v skupini, ki je bila zdravljena najprej z enim, potem pa z dvema odmerkoma na dan v primerjavi s skupino, pri kateri titracija ni bila uporabljena.

Odbor PRAC je menil, da je pomembno, da bolniki prekinejo zdravljenje z diacereinom, takoj ko se pojavi driska, da se preprečijo z njo povezani zapleti, kot sta dehidracija in hipokaliemija. Poleg tega je menil, da so potrebna opozorila za bolnike, ki sočasno uporabljajo diuretike, srčne glikozide ali odvajala. Zaključil je tudi, da diacereina ni več priporočljivo uporabljati pri bolnikih, starejših od 65 let, saj je ta populacija bolnikov dovzetnejša za zaplete, povezane z drisko. Upošteval je, da je osteoarthritis kolkov in kolen pogostejši pri starejših ljudeh. Zato diacerein še vedno velja za ustrezno zdravljenje za simptomatsko zdravljenje osteoartritisa kolkov in kolen pri nekaterih bolnikih, vendar se priporoča previdnost in takojšnje prenehanje z zdravljenjem, če bolniki dobijo drisko.

Kar zadeva možno tveganje za jetrne reakcije, so poročali o več jetrnih dogodkih, med katerimi so bile tudi resne jetrne reakcije in en primer hepatitisa s smrtnim izidom. Odbor PRAC je menil, da je treba diacerein kontraindicirati pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter in/ali boleznijo jeter v anamnezi in da je treba pred začetkom zdravljenja pri bolnikih opraviti presejalne teste za glavne vzroke aktivne bolezni jeter. V informacije o zdravilu je treba vključiti priporočilo o spremljanju znakov poškodbe jeter, prav tako pa je potrebna previdnost, kadar se diacerein uporablja sočasno z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo poškodbo jeter. Bolnikom je treba svetovati, naj med zdravljenjem z diacereinom omejijo uživanje alkohola. Poleg tega je treba zdravljenje z diacereinom prekiniti, če se pojavijo zvišane ravni jetrnih encimov ali znaki ali simptomi, ki bi lahko bili povezani s poškodbo jeter. Da bi zagotovili ustrezno presejanje bolnikov ob začetku zdravljenja, je odbor PRAC priporočil tudi, naj diacerein predpisujejo samo specialisti, ki imajo izkušnje z zdravljenjem osteoartritisa.

Poleg tega je odbor PRAC menil, da je treba vsako leto predložiti redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR). Menil je, da v načrtu za obvladovanje tveganja ni treba predvideti dodatnih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Splošno razmerje med tveganji in koristmi

Na podlagi vseh razpoložljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti diacereina in ob upoštevanju vseh ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki so bili predlagani med postopkom ocenjevanja ter ponovnega pregleda, je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo diacerein, pri simptomatskem zdravljenju osteoartritisa še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in pogoji.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožena za zdravila, ki vsebujejo diacerein;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke o učinkovitosti in varnosti zdravil, ki vsebujejo diacerein, zlasti podatke, povezane s tveganjem za hepatotoksičnost, bolezni prebavil in kožne reakcije, ki so jih v obliki pisne dokumentacije in ustnih pojasnil podali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor PRAC je proučil razloge za ponoven pregled, ki so jih v obliki pisne dokumentacije in ustnih pojasnil podali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor PRAC je menil, da razpoložljivi podatki v podporo uporabi diacereina kažejo na skromen, vendar statistično značilen učinek diacereina pri zdravljenju osteoartritisa kolena in kolka, ki se sicer pojavi z zakasnitvijo. Vendar pa se zdravljenje z diacereinom ne priporoča pri bolnikih s hitro napredujočim osteoartritisom kolka, saj bi se lahko slabše odzvali nanj;
- odbor PRAC je menil, da razpoložljivi podatki iz predkliničnih študij, kliničnih preskušanj, spontanega poročila o primerih v obdobju trženja in objavljene literature kažejo, da je uporaba zdravil, ki vsebujejo diacerein, povezana z varnostnimi tveganji, kot so pogosti primeri hude driske in primeri potencialno resne hepatotoksičnosti, izključiti pa ni mogoče niti tveganja za kožne reakcije;
- odbor PRAC je menil, da je treba za zmanjšanje teh tveganj sprejeti številne nove ukrepe. Ti vključujejo priporočilo, naj se zdravljenje začne s polovico običajnega dnevnega odmerka, kontraindikacija pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter in/ali boleznijo jeter v anamnezi ter jasno priporočilo, naj bolniki prekinajo zdravljenje, takoj ko se pojavi driska. Prav tako se diacerein ne priporoča več pri bolnikih, starejših od 65 let. Poleg tega je odbor PRAC ob upoštevanju tveganja za boleznijo prebavil in možnega tveganja za jetrne reakcije menil, da je treba omejiti predpisovanje zdravila na specialiste, ki imajo izkušnje z zdravljenjem osteoartritisa. Nenazadnje je treba v povzetek glavnih značilnosti zdravila vključiti informacije o tveganju za kožne reakcije;
- odbor PRAC je zaključil, da je tveganje za hudo drisko, povezano z uporabo zdravil, ki vsebujejo diacerein, in pojav potencialno hudih jetrnih reakcij mogoče zmanjšati z zgoraj navedenimi ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki bodo obravnavani v povzetku glavnih značilnosti

zdravila in jih bodo ustrezno spremljali z redno posodobljenimi poročili o varnosti zdravila, ki se bodo oddajala enkrat na leto.

Posledično je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo diacerein in so navedena v Prilogi I, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in pogoji, opredeljeni v Prilogi IV.

Stališče skupine CMDh

Potem ko je pregledala priporočilo odbora PRAC z dne 6. Marca 2014 in pregledano končno priporočilo odbora PRAC, se je skupina CMDh strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo. Vendar pa je menila, da so potrebne določene spremembe v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo, da bi bila vsebina skladnejša s priporočili odbora PRAC in da bi odpravili manjša odstopanja. Odbor PRAC je priporočil, naj se zdravila, ki vsebujejo diacerein, ne uporabljajo pri bolnikih, starejših od 65 let, vendar tega ni opredelil kot kontraindikacijo. Zato je skupina CMDh menila, da se obstoječe informacije o priporočenem odmerku pri tej populaciji bolnikov ne smejo izbrisati iz poglavja 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavja 3 navodila za uporabo.

Skupina CMDh se je tudi strinjala z odborom PRAC, da se morajo redno posodobljena poročila o varnosti zdravila predložiti enkrat na leto. Dogovorjeni novi datum zaključka vnosa podatkov za vsa zdravila, ki vsebujejo diacerein, 31. december 2014, bo vključen v seznam referenčnih datumov Unije (seznam EURD).

Skupina CMDh je po proučitvi priporočila odbora PRAC z dne 10. julija 2014 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES sprejela stališče glede spremembe dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo diacerein, skladno s spremembami informacij o zdravilu, opredeljenimi v Prilogi III, in pod pogojem, določenim v Prilogi IV.