

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

CMD(h) har övervägt den ändrade rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) av den 10 juli 2014 om diacerein-innehållande läkemedel och instämmer i rekommendationen i enlighet med nedanstående:

### **Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av diacerein-innehållande läkemedel (se bilaga I)**

Diacerein är ett långsamt verkande läkemedel för symtomatisk behandling vid osteoartrit (SYSADOA). Även om dess verkningsmekanism inte är helt känd skiljer det sig från antiinflammatoriska medel av icke-steroid natur (NSAID) då det inte hämmar prostaglandinsyntesen eller påverkar dess nivåer. Diacerein och dess aktiva metabolit, rhein, är antrakinonderivat. Det antas att diacerein verkar genom att blockera/reducera verkan av interleukin-1 $\beta$ , ett protein som medverkar vid nedbrytning av ledbrosk och ledvätskeinflammation (Yaron M et al., 1999; Alvarez Soria et al., 2008; Legendre F et al., 2009).

Diacerein var främst avsett som oral behandling för osteoartrit (OA), en kronisk degenerativ ledsjukdom med hög prevalens i den åldrande populationen. Smärta och funktionsnedsättning i de drabbade lederna är de främsta yttringarna av osteoartrit. I en korrekt diagnos ingår både kliniska och radiologiska kriterier. I behandlingen ingår i allmänhet icke-farmakologiska terapier såsom viktminskning, sjukgymnastik, motion, patientutbildning samt farmakologisk behandling. Det finns ingen konsensus om SYSADOA:s roll vid farmakologisk behandling av OA. I allmänhet anses dess roll i behandlingen vara kompletterande till de analgetiska och antiinflammatoriska läkemedlen.

År 2012 inledde den franska nationella behöriga myndigheten (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) en granskning av nytta-riskförhållandet för diacerein-innehållande läkemedel, vilken betonade förekomsten av högfrekventa matsmältningsrubbingar, fall av hepatit och allvarliga hudreaktioner hos patienter som behandlats med diacerein. Enligt de kliniska prövningarna och bibliografiska uppgifterna verkade effekten dessutom vara svag vid symtomatisk behandling av osteoartrit, med låg effekt på smärta och funktionella symtom och utan påvisad minskning av intaget av NSAID i populationen som behandlades med diacerein.

Mot denna bakgrund begärde ANSM att kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) skulle bedöma nytta-riskförhållandet för diacerein-innehållande läkemedel vid de godkända indikationerna och huruvida godkännandena för försäljning ska kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller dras in.

### *Effektfrågor*

Som en del av detta hänskjutningsförfarande granskade PRAC alla tillgängliga data om effekten av diacerein-innehållande läkemedel.

Diacereins effekter på ledsmärta och ledernas fysiska funktion har utvärderats i ett antal studier som primära effektmått. Diacereins strukturmodifierande effekter har även bedömts i några studier liksom dess NSAID-sparande effekt (sekundärt effektmått).

Placebokontrollerade kliniska dubbelblindprövningar under de senaste 20 åren har gett varierande resultat, vilket kan förklaras av den normalt höga placeboeffekten vid denna typ av indikationer. Totalt sett visade studierna en måttlig men statistiskt signifikant effekt på smärta och fysisk funktion. Men även om dubbelblindning var ett medvetet metodologiskt inslag i de kliniska prövningarna med diacerein fann man det tveksamt om blindning uppnåddes i praktiken, med tanke på de mycket tydliga effekter (urinfärgning, diarré) som diacerein framkallade. Detta problem diskuterades inte i någon av prövningarna. Dessutom ansågs de saknade uppgifterna och deras hantering vara problematiska ur ett statistiskt perspektiv.

Beläggen som erhöles från olika metaanalyser av de kliniska prövningarna med diacerein visade på en liten gynnsam effekt av diacerein vid behandling av OA i höft- och knäleder med olika kriterier för att de kliniska prövningarna skulle inkluderas i metaanalyserna. Studiernas kvalitet var dock heterogen och publiceringsbias kunde inte uteslutas eftersom endast publicerade prövningar och icke-publicerade prövningar som sponsrats av företagen togs med i de systematiska granskningarna.

Huvudstudierna som utvärderade strukturell progression eller sjukdomsmodifierande egenskaper vid OA ((i) Echodiah-studien (Dougados *et al.* 2001) med 255 patienter i diacerein-armen och 252 patienter som fick placebo under tre års behandling; samt (ii) Pham-studien (2004) i vilken ingick 85 patienter i diacerein-armen och 85 patienter som fick placebo under ett år) visade inga övertygande belägg för diacereins effekt på smärta eller den fysiska funktionen. Studieförfattarna rapporterade dessutom i båda fallen ingen skillnad mellan grupperna vad gäller intag av analgetika. Det var bara Dougados-studien som uppvisade effekt på variabler relaterade till en gynnsam påverkan av diacerein på strukturell progression eller sjukdomsmodifierande egenskaper vid OA. I den andra kliniska prövningen ingick diacerein i en av kontrollgrupperna i en prövning som avsåg att påvisa effekten av intraartikulära injektioner med hyaluronsyra vid progression av OA, vilket inte påvisades. De tillgängliga uppgifterna var därför inte tillräckliga för att möjliggöra en slutsats om diacereins strukturmodifierande effekter vid osteoartrit och det fanns inga data om diacereins potentiella effekt för fördröjning av kirurgi.

Slutligen analyserade flera dubbelblinda randomiserade kliniska prövningar diacereins antagna NSAID-sparande effekt som sekundärt effektmått. En nedsatt användning av NSAID-medel visades bara i en enda studie, varför diacereins NSAID-sparande effekt inte kunde bekräftas. Det stod dock klart att en sparande effekt på användningen av paracetamol hade påvisats i fyra av åtta kliniska prövningar.

### Säkerhetsfrågor

PRAC granskade de tillgängliga uppgifterna från kliniska studier, publicerad litteratur och erfarenhet efter godkännandet för försäljning avseende säkerheten av diacerein-innehållande läkemedel, särskilt vad gäller risken för hepatotoxicitet, gastrointestinala störningar och hudrelaterade störningar.

Liksom andra antrakinonderivat har diacerein en hepatotoxisk effekt, för vilken verkningsmekanismen är okänd. Även om det noterades att uppgifterna från kliniska studier inte visade några signifikanta skillnader vad gäller leverproblem mellan diacerein- och placebogruppen, så uppstod leverproblemen oftast i diacereingruppen, när de förekom. Dessutom rapporterades bevis för leverreaktioner, inräknat symtomatisk akut leverskada. Cirka 10 procent av de rapporterade biverkningarna gällde leverproblem och i över 68 procent av dessa fall var diacerein det enda misstänkta läkemedlet. Vidare väcktes allvarliga farhågor i två fall: ett fall av hepatit med dödlig utgång där inga andra skäl kunde hittas till hepatit än diacerein, och ett akut fall av hepatit med suggestiv kronologi och ingen annan förklaring.

Vad gäller risken för gastrointestinala störningar var diarré en vanlig och väntad reaktion på diacerein. En laxativ effekt sågs hos upp till 50 procent av de diacerein-behandlade patienterna i kliniska studier. Vissa studier avslöjade att 25 procent av patienterna med diarré under diacerein-behandling upplevde kroniska diarréer, definierat som kvarstående diarré i över 4 veckor. Det höga bortfallet till följd av diarré i kliniska prövningar visade att acceptansen av behandlingen var lägre i diacerein-gruppen än i placebogruppen.

I spontana rapporter var en fjärdedel av de allvarliga gastrointestinala sjukdomsfallen relaterade till diarré. PRAC noterade även att det i spontana anmälningar rapporterades allvarliga fall av diarré med dehydrering och elektrolytstörningar. Vissa fall som krävde sjukhusinläggning för vidare utredning av diarré rapporterades också. Detta utgjorde ett problem för PRAC, och det måste noteras att patienterna utsattes för invasiva undersökningar (dvs. kolonoskopi med biopsi) under dessa

utredningar. Dessutom kan behandlingen av diarré göra att patienterna utsätts för symtomatiska behandlingar.

När det gäller risken för hudrelaterade störningar väcktes slutligen säkerhetsfarhågor över diacerein efter att ett fall av toxisk epidermal nekrolys med dödlig utgång publicerats, där diacerein var det mest misstänkta läkemedlet för reaktionerna. Denna granskning visade att utslag, pruritus (klåda) och eksem var de oftast rapporterade hudreaktionerna vid kliniska prövningar, men tillgängliga data efter godkännande för försäljning avslöjade flera fall av erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Till följd av den begränsade tillgängliga informationen om dessa fall kunde PRAC inte bedöma denna risk men kunde inte utesluta en hudrelaterad toxicitet av diacerein.

Sammanfattningsvis fann granskningen att de oftast rapporterade reaktionerna med diacerein som förväntat bestod av gastrointestinala störningar, i synnerhet diarré, som ofta var allvarliga och orsakade komplikationer såsom dehydrering och störningar av vätske- och elektrolytbalansen. Vidare har både fall av förhöjda leverenzymmer och allvarliga fall rapporterats, inräknat en dödlig leverreaktion hos en patient som behandlades med diacerein.

#### *Nytta-riskförhållande*

Efter att ha beaktat alla data som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och presenterat i den muntliga förklaringen, drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för diacerein-innehållande läkemedel inte är gynnsamt vid de för närvarande godkända indikationerna.

#### **Förnyat prövningsförfarande**

Efter att PRAC:s rekommendation antagits vid PRAC:s möte i november 2013 opponerade sig två innehavare av godkännande för försäljning mot den ursprungliga rekommendationen om tillfälligt upphävande. Innehavarna av godkännande för försäljning menade att det finns tillräckliga data till stöd för effekten av diacerein vid symtomatisk behandling av osteoartrit i höft- och knäleder, och föreslog ytterligare riskminimeringsåtgärder för att minska risken för diarré och den potentiella risken för leverreaktioner som är förknippad med diacerein.

PRAC bekräftade att den hade beaktat samtliga data som lämnats in av innehavarna av godkännandet för försäljning i samband med det ursprungliga hänskjutningsförfarandet. Trots detta, och mot bakgrund av de nya förslagen från innehavarna av godkännandet för försäljning om möjliga åtgärder för att minimera riskerna, gjorde PRAC en ny bedömning av de tillgängliga uppgifterna i samband med den förnyade prövningen.

PRAC ansåg att varken de tillgängliga randomiserade kliniska prövningarna eller metaanalyserna var helt utan brister, men att kliniska prövningar visar på en måttlig och statistiskt signifikant effekt för diacerein i effektmåttan smärtlindring och funktionsnedsättning. Dessutom bekräftade metaanalyser att diacerein har en liten men konstant gynnsam effekt på OA-symtomen. Diacerein har en fördröjd initial insättning av verkan, och eftersom patienter med snabbt progressiv höftledsosteoartrit kan ha ett svagare svar på diacerein bör det inte rekommenderas till dessa. Det upprepades att de framlagda studierna inte hade påvisat strukturmodifierande broskeffekter av diacerein vid OA och långsiktig effekt, men däremot bekräftade tre studier en överförd effekt. Såsom tidigare bedömts kunde även en paracetamolsparende effekt (i åtta prövningar) och en sparende effekt på NSAID-medel (i en prövning) spåras, men ytterligare forskning skulle behöva krävas som bevis.

Vad gäller diacereins säkerhetsprofil noterades att de oftast rapporterade biverkningarna med diacerein vid användning enligt etiketten (100 mg/dag) i de kliniska prövningarna var lös avföring och

diarré, inräknat svår diarré. Det konstaterades även att diacerein-inducerad diarré i de flesta fall uppstod strax efter behandlingens inledning, och verkade vara reversibel efter avbruten behandling. Leverreaktioner rapporterades, däribland symtomatisk akut leverskada och ett fall av fulminant hepatit med dödlig utgång. För att minimera dessa risker föreslogs flera åtgärder. I dessa ingick reducering av den rekommenderade dosen vid behandlingens början samt nya åtgärder såsom en kontraindikation för patienter med leversjukdom, en tydlig rekommendation att patienterna bör avbryta behandlingen så snart diarré uppträder samt en begränsning av användningen hos patienter från 65 års ålder. Med tanke på den gastrointestinala risken och den potentiella risken för leverreaktioner övervägde PRAC även att begränsa förskrivningen till specialister med erfarenhet av behandling av osteoartrit.

Vad gäller doseringen kan vissa patienter få lös avföring eller diarré efter att ha intagit två kapslar om dagen under de första veckorna av behandlingen, och behandlingen bör därför inledas med halva den rekommenderade dagliga dosen, dvs. en kapsel med diacerein 50 mg om dagen. De flesta fallen av övergående diarré rapporteras under de första 2 till 4 veckorna och de laxativa egenskaperna av diacerein verkar vara dosberoende. Det noterades att patienter som behandlades med 50 mg/dag uppvisade gynnsamma resultat för det primära kriteriet, bedömning på analog visuell skala (VAS) av smärta vid rörelse. En jämförande studie där man bedömde effekt och tolerans i två behandlingsregimer med diacerein (vanlig behandling med 50 mg två gånger dagligen i 3 månader respektive progressiv behandling med 50 mg en gång dagligen i en månad följt av 50 mg två gånger dagligen i två månader) visade dessutom att andelen patienter som fick diarré minskade med omkring 10 procent i patientgruppen som fick 50 mg en gång dagligen följt av 50 mg två gånger dagligen, jämfört med patientgruppen där ingen dositering förekom.

PRAC fann att det är viktigt att patienterna avbryter sin behandling med diacerein så snart diarré uppträder för att förhindra diarrékomplikationer såsom dehydrering och hypokalemi. Dessutom ansågs varningar nödvändiga för patienter som samtidigt fick diuretika, hjärtglykosider eller laxativ. Slutsatsen drogs även att diacerein inte längre bör rekommenderas till patienter från 65 års ålder eftersom denna patientpopulation är känsligare för diarrékomplikationer. Det konstateras att osteoartrit i höft- och knäleder uppträder oftare hos äldre personer. Därför är diacerein fortfarande ett relevant alternativ för vissa patienter för symtomatisk behandling av osteoartrit i höft- och knäleder, men försiktighet rekommenderas och patienterna måste avbryta behandlingen om de får diarré.

Vad gäller den potentiella risken för leverreaktioner har flera leverrelaterade händelser rapporterats, däribland allvarliga leverreaktioner och ett fall av hepatit med dödlig utgång. PRAC ansåg att diacerein bör vara kontraindicerat för patienter med aktuell och/eller tidigare leversjukdom och att patienten bör screenas avseende betydande orsaker till aktiv leversjukdom innan behandlingen inleds. Produktinformationen bör återge rekommendationen att övervaka tecken på leverskada och försiktighet bör iakttas när diacerein används samtidigt med andra läkemedel som är förknippade med leverskada. Patienterna bör få rådet att begränsa sitt alkoholintag medan de står på behandling med diacerein. Dessutom ska behandlingen med diacerein avbrytas om förhöjda leverenzymmer eller misstänkta tecken eller symtom på leverskada upptäcks. För att säkerställa lämplig screening av patienter vid behandlingens början rekommenderade PRAC även att behandling med diacerein endast bör inledas av specialister med erfarenhet av behandling av osteoartrit.

PRAC fann dessutom att periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) bör lämnas in på årsbasis. Ytterligare riskminimeringsåtgärder inom ramen för en riskhanteringsplan ansågs inte nödvändiga.

### **Övergripande nytta-riskförhållande**

Utifrån alla tillgängliga data om säkerheten och effekten av diacerein, och med tanke på alla riskminimeringsåtgärder som föreslogs under bedömningen och det förnyade prövningsförfarandet, fann PRAC att nytta-riskförhållandet för diacerein-innehållande läkemedel var fortsatt gynnsamt vid

symtomatisk behandling av osteoartrit, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen och på vissa villkor.

### **Skäl till rekommendationen från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC)**

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som var följden av farmakovigilansuppgifter, för diacerein-innehållande läkemedel.
- PRAC har granskat alla tillgängliga data om effekt och säkerhet för diacerein-innehållande läkemedel, i synnerhet data om risken för hepatotoxicitet, gastrointestinala störningar och hudreaktioner som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och presenterat vid muntliga förklaringar.
- PRAC har beaktat skälen till förnyad prövning som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och presenterat vid de muntliga förklaringarna.
- PRAC fann att de tillgängliga uppgifterna till stöd för användningen av diacerein har visat på en måttlig men statistiskt signifikant effekt vid behandling av osteoartrit i knä- och höftleder, med fördröjd effekt. Behandling med diacerein rekommenderas dock inte till patienter med snabbt progressiv höftledsosteoartrit, eftersom de kan ha ett svagare svar på diacerein.
- PRAC fann att tillgängliga data från prekliniska studier, kliniska studier, spontana fallrapporter efter godkännandet för försäljning och publicerad litteratur har visat att användningen av diacerein-innehållande läkemedel är förknippad med säkerhetsproblem som till exempel ofta förekommande fall av svår diarré och fall av potentiellt allvarlig hepatotoxicitet, samt att risken för hudreaktioner inte kan uteslutas.
- PRAC fann att flera nya åtgärder bör införas för att minimera dessa risker. I dessa ingick en rekommendation att påbörja behandlingen vid halva den normala dagliga dosen, en kontraindikation för patienter med tidigare och/eller aktuell leversjukdom samt en tydlig rekommendation att patienterna bör avbryta behandlingen så snart diarré uppträder. Dessutom rekommenderas inte längre diacerein för patienter från 65 års ålder. Med tanke på den gastrointestinala risken och den potentiella risken för leverreaktioner fann PRAC det även nödvändigt att begränsa forskrivningen till specialister med erfarenhet av behandling av osteoartrit. Slutligen ansågs det nödvändigt att införa information om den hudrelaterade risken i produktresumén.
- PRAC drog slutsatsen att risken för svår diarré i samband med användningen av diacerein-innehållande läkemedel och uppträdandet av potentiellt allvarliga leverreaktioner kan minskas genom att de tidigare nämnda riskminimeringsåtgärderna återges i produktresumén och övervakas på lämpligt sätt med årligt inlämnade periodiska säkerhetsrapporter.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för de diacerein-innehållande läkemedlen i bilaga I är fortsatt gynnsamt, förutsatt att ändringarna införs i produktinformationen och på vissa villkor i enlighet med bilaga IV.

### **CMD(h):s ståndpunkt**

Efter att ha granskat PRAC:s slutliga rekommendation av den 6 mars 2014 och PRAC:s ändrade slutliga rekommendation instämmer CMD(h) i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation. CMD(h) ansåg dock att det var nödvändigt att göra vissa ändringar i produktresumén och bipacksedeln för att bättre återspegla PRAC:s rekommendationer och korrigera mindre avvikelser. PRAC rekommenderade att diacerein-innehållande läkemedel inte bör ges till patienter från 65 års ålder, men fann det inte vara en kontraindikation. CMD(h) ansåg därför att eventuell information om den rekommenderade dosen för denna patientpopulation inte bör tas bort från avsnitt 4.2 i produktresumén och avsnitt 3 i bipacksedeln.

CMD(h) kom också överens med PRAC om att periodiska säkerhetsrapporter bör lämnas in på årsbasis. Den överenskomna nya dataspärrpunkten, som är den 31 december 2014 för alla diacerein-innehållande läkemedel, kommer att återges i förteckningen över referensdatum för unionen (EURD-listan).

Efter att ha beaktat PRAC:s ändrade slutliga rekommendation av den 10 juli 2014 enligt artikel 107k.1 och 107k.2 i direktiv 2001/83/EG, kom CMD(h) fram till en ståndpunkt om ändringen av godkännandena för försäljning av diacerein-innehållande läkemedel, för vilka ändringarna i produktinformationen beskrivs i bilaga III och på det villkor som fastställs i bilaga IV.