

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le CMD(h), après examen de la recommandation finale révisée du PRAC, datée du 10 juillet 2014, concernant les médicaments contenant de la diacéréine, approuve ladite recommandation telle que formulée ci-après.

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant de la diacéréine (voir Annexe I)

La diacéréine est un médicament symptomatique à action lente pour l'ostéoarthrite (SYSADOA). Même si son mécanisme d'action n'est pas entièrement connu, la diacéréine diffère des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) en ce sens qu'elle n'inhibe pas la synthèse des prostaglandines et n'affecte pas leurs taux. La diacéréine et son métabolite actif, la rhéine, sont des dérivés de l'antraquinone. La diacéréine agirait en bloquant/réduisant l'action de l'interleukin-1 β , une protéine intervenant dans le processus de destruction du cartilage articulaire et l'inflammation synoviale (Yaron M *et al.*, 1999; Alvarez Soria *et al.*, 2008; Legendre F *et al.*, 2009).

La diacéréine a été principalement indiquée comme traitement oral de l'ostéoarthrite (OA), une maladie chronique dégénérative des articulations affichant une prévalence élevée dans la population vieillissante. Les principales manifestations de l'ostéoarthrite sont des douleurs et une incapacité fonctionnelle des articulations touchées. L'établissement d'un diagnostic correct se base sur des critères cliniques et radiologiques. En règle générale, le traitement comprend des thérapies non pharmaceutiques telles que le contrôle du poids, la physiothérapie, l'exercice, l'éducation des patients ainsi qu'une intervention pharmacologique. Il n'existe aucun consensus quant au rôle des SYSADOA dans le traitement pharmacologique de l'OA. En général, la place qu'ils occupent en thérapie est considérée comme complémentaire aux médicaments analgésiques et anti-inflammatoires.

En 2012, l'autorité nationale compétente de la France (l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) a lancé un examen du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la diacéréine qui souligne l'occurrence de troubles digestifs très fréquents, des cas d'hépatite et des réactions cutanées graves chez les patients traités par la diacéréine. De plus, et conformément aux essais cliniques et aux données bibliographiques, l'efficacité est apparue faible dans le traitement symptomatique de l'ostéoarthrite en n'ayant qu'une incidence limitée sur les douleurs et les symptômes fonctionnels et en ne démontrant aucune diminution de la prise d'AINS dans la population traitée par la diacéréine.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM a demandé au PRAC de formuler une recommandation sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la diacéréine dans les indications autorisées et sur la question de savoir si leurs autorisations de mise sur le marché doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Questions relatives à l'efficacité

Dans le cadre de cette procédure de saisine, le PRAC a examiné toutes les données disponibles sur l'efficacité des médicaments contenant de la diacéréine.

Les effets de la diacéréine sur les douleurs et les fonctions physiques des articulations ont été évalués dans un certain nombre d'études comme critère principal d'évaluation de l'efficacité. Les effets de modification de structure engendrés par la diacéréine ont également été évalués dans quelques études ainsi que son effet d'épargne des AINS (critère d'évaluation secondaire).

Des essais cliniques en double aveugle, contrôlés versus placebo réalisés au cours des 20 dernières années ont montré des résultats hétérogènes, qui peuvent s'expliquer par un effet placebo habituellement élevé dans ce type d'indications. Globalement, les études ont montré un effet modeste mais statistiquement significatif sur les douleurs et les fonctions physiques. Cependant, bien que le fait que les essais cliniques avec la diacéréine aient été effectués en double aveugle fût une caractéristique méthodologique prévue, des doutes ont été exprimés quant à la réalisation des essais en aveugle dans la pratique, compte tenu des effets très évidents (coloration des urines, diarrhée) produits par la diacéréine. Ce point n'a été pris en compte dans aucun des essais. Par ailleurs, il a été considéré comme problématique d'un point de vue statistique que des données soient manquantes et qu'elles ne puissent pas être traitées.

Les éléments de preuve obtenus à partir de différentes méta-analyses des essais cliniques effectués avec la diacéréine ont montré un effet bénéfique faible de la diacéréine dans le traitement de l'OA du genou et de la hanche avec différents critères d'inclusion des essais cliniques dans les méta-analyses. En revanche, la qualité des études était hétérogène et des publications biaisées n'ont pu être exclues puisque les examens systématiques incluaient uniquement des essais publiés et non publiés sponsorisés par des entreprises.

Les études principales évaluant la progression structurelle ou les propriétés modificatrices de la maladie dans l'OA ((i) étude Echodiah (Dougados *et al.* 2001) portant sur 255 patients dans le groupe traité par la diacéréine et 252 patients sous placebo sur une durée de traitement de trois ans; et (ii) étude Pham (2004) qui comptait 85 patients dans le groupe traité par la diacéréine et 85 patients sous placebo pendant un an) n'ont pas apporté de preuve convaincante de l'efficacité de la diacéréine sur les douleurs ou les fonctions physiques. De plus, dans les deux cas, les auteurs de l'étude n'ont indiqué aucune différence entre les groupes quant à la consommation analgésique. Seule l'étude Dougados a montré une efficacité sur les variables relatives à une incidence positive de la diacéréine sur la progression structurelle ou les propriétés modificatrices de la maladie dans l'OA. Dans le deuxième essai clinique, la diacéréine a été introduite dans l'un des groupes témoins dans un essai destiné à démontrer l'effet d'injections intra-articulaires d'acide hyaluronique dans le cas d'une progression de l'OA qui n'a pas été démontrée. Les données disponibles n'étaient donc pas suffisantes pour apporter une conclusion sur les effets de modification de structure de la diacéréine dans l'ostéoarthrite et aucune donnée n'était disponible concernant un effet potentiel de la diacéréine pour retarder l'intervention chirurgicale.

Enfin, plusieurs essais cliniques randomisés, en double aveugle ont analysé l'effet d'épargne des AINS présumé de la diacéréine en tant que critère secondaire. Une réduction de l'utilisation des AINS n'a été montrée que dans une étude et un effet d'épargne des AINS de la diacéréine n'a pas pu être confirmé. Cependant, il a été reconnu qu'un effet d'épargne sur l'utilisation du paracétamol a été démontré dans quatre des huit essais cliniques.

Question relative à la sécurité

Le PRAC a examiné toutes les données disponibles provenant d'études cliniques, de publications de la littérature, et de l'expérience acquise après commercialisation sur la sécurité des médicaments contenant de la diacéréine, en particulier en ce qui concerne le risque d'hépatotoxicité, d'affections gastro-intestinales et de troubles cutanés.

La diacéréine, comme les autres dérivés de l'antraquinone, ont un effet hépatotoxique dont le mécanisme d'action est inconnu. Bien qu'il ait été noté que les données provenant d'études cliniques n'ont montré aucune différence significative en termes de troubles hépatiques entre la

diacéréine et le groupe sous placebo, leur présence a été observée dans la plupart des cas dans le groupe traité par la diacéréine. En outre, la manifestation de réactions hépatiques a été signalée, notamment une atteinte hépatique aiguë symptomatique. Environ 10 % des effets indésirables du médicament (ADR) signalés étaient des troubles hépatiques et dans plus de 68% des cas, la diacéréine était le seul médicament suspecté. Par ailleurs, deux cas ont soulevé de graves inquiétudes: un cas d'hépatite mortelle dans lequel aucune raison d'hépatite autre que la diacéréine n'a pu être établie; et un cas d'hépatite aiguë présentant une chronologie suggestive et qui n'a pu être justifié par aucune autre explication.

En ce qui concerne le risque d'affections gastro-intestinales, la diarrhée s'est avérée être une réaction courante et attendue de la diacéréine. Un effet laxatif a été observé chez jusqu'à 50 % des patients traités par la diacéréine dans les études cliniques. Des études ont révélé que 25 % des patients souffrant de diarrhée au cours du traitement par la diacéréine ont présenté des diarrhées chroniques, définies par une diarrhée persistant pendant plus de 4 semaines. Un taux élevé d'abandon dû à la diarrhée dans les essais cliniques a montré que l'acceptabilité du traitement était plus faible dans le groupe traité par la diacéréine que dans le groupe sous placebo.

Dans les notifications spontanées, un quart des cas d'affections gastro-intestinales graves était lié à la diarrhée. Le PRAC a également noté que les notifications spontanées ont signalé des cas graves de diarrhée accompagnés de déshydratation et de troubles électrolytiques. Des cas d'hospitalisation afin de procéder à un examen plus approfondi de la manifestation de diarrhée ont également été signalés. Cela a suscité l'inquiétude du PRAC et il convient de noter que ces investigations ont exposé les patients à un examen invasif (c'est-à-dire une coloscopie avec biopsie). De plus, la gestion de la diarrhée a pu également exposer les patients à des traitements symptomatiques.

Enfin, en ce qui concerne le risque de troubles cutanés, des préoccupations de sécurité ont été soulevées avec la diacéréine suite à la publication d'un cas mortel de nécrolyse épidermique toxique, où la diacéréine est le médicament le plus suspecté. Le présent examen a montré que les réactions cutanées les plus courantes signalées dans les essais cliniques étaient une éruption cutanée, un prurit et un eczéma, mais les données post-commercialisation disponibles ont révélé des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET). Compte tenu des informations limitées disponibles sur ces cas, le PRAC n'a pas pu conclure sur ce risque mais une toxicité cutanée de la diacéréine n'a pu être exclue.

Pour conclure, l'examen a démontré que les effets les plus fréquemment signalés avec la diacéréine étaient, comme prévu, des affections gastro-intestinales, en particulier des diarrhées, qui étaient fréquemment graves et menant à des complications telles qu'une déshydratation et des perturbations de l'équilibre hydrique et électrolytique. En outre, des cas d'élévation des taux d'enzymes hépatiques ont été signalés ainsi que des cas graves, notamment une réaction hépatique mortelle chez un patient traité par la diacéréine.

Rapport bénéfice/risque

Après avoir examiné l'ensemble des données soumises par les titulaires de l'AMM par écrit et lors d'une explication orale, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la diacéréine n'est pas favorable dans les indications actuellement approuvées.

Procédure de réexamen

À la suite de l'adoption de la recommandation du PRAC lors de sa réunion de novembre 2013, deux titulaires de l'AMM ont exprimé leur désaccord avec la recommandation initiale de suspension. Les titulaires de l'AMM ont estimé qu'il existe des données adéquates justifiant l'efficacité de la diacéréine dans le traitement symptomatique de l'ostéoarthrite de la hanche et du genou et ont proposé des mesures supplémentaires de minimisation des risques pour réduire le risque de diarrhée et le risque potentiel de réactions hépatiques associées à la diacéréine.

Le PRAC a confirmé qu'il a pris en compte la totalité des données soumises par les titulaires de l'AMM dans le cadre de la procédure de saisine initiale. En dépit de cela, et compte tenu des nouvelles propositions de la part des titulaires de l'AMM de mesures possibles de minimisation des risques, le PRAC a procédé à une nouvelle évaluation des données disponibles dans le cadre d'un réexamen.

Le PRAC a reconnu que ni les essais cliniques randomisés disponibles ni les méta-analyses n'étaient exempts de défauts, que les essais cliniques montrent un effet modeste et statistiquement significatif de la diacéréine sur le soulagement de la douleur et l'incapacité fonctionnelle. De plus, les méta-analyses ont confirmé un effet bénéfique faible mais cohérent de la diacéréine sur les symptômes de l'OA. La diacéréine présente un début d'action retardé et ne doit pas être recommandée chez les patients atteints d'une ostéoarthrite de la hanche à évolution rapide, car ils peuvent présenter une réponse plus faible à la diacéréine. Il a été répété que des effets de modification de structure du cartilage par la diacéréine dans l'OA et une efficacité à long terme n'ont pas été démontrés par les études présentées. Un effet d'entraînement a toutefois été confirmé par trois études. Par ailleurs, tel qu'il a été évalué précédemment, un effet d'épargne du paracétamol (dans huit essais) et un effet d'épargne des AINS (dans un essai) a pu être détecté, mais des recherches plus approfondies seraient nécessaires pour faire foi de preuve.

En ce qui concerne le profil de sécurité de la diacéréine, il a été noté que les événements les plus fréquemment signalés avec la diacéréine utilisée conformément à la notice (100 mg/jour) dans les essais cliniques, étaient des selles molles et une diarrhée, y compris des diarrhées profuses. Il a été également noté que dans la majorité des cas, la diarrhée induite par la diacéréine débutait peu après l'instauration du traitement, et semblait être réversible après l'arrêt du traitement. Des réactions hépatiques ont été signalées, notamment une atteinte hépatique aiguë symptomatique et un cas mortel d'hépatite fulminante. Afin de minimiser ces risques, plusieurs mesures ont été proposées. Celles-ci comprenaient une recommandation de réduire la posologie au début du traitement et de nouvelles mesures telles que la contre-indication chez les patients atteints de maladie hépatique, une forte recommandation aux patients d'arrêter le traitement dès la survenue d'une diarrhée et une restriction d'utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus. De plus, étant donné le risque gastro-intestinal et le risque potentiel de réactions hépatiques, le PRAC a estimé que la prescription doit être limitée aux spécialistes expérimentés dans le traitement de l'ostéoarthrite.

En ce qui concerne la posologie, étant donné que certains patients peuvent présenter des selles molles ou une diarrhée après la prise de deux gélules par jour au cours des premières semaines de traitement, il est conseillé de commencer le traitement par la moitié de la dose quotidienne recommandée, c'est-à-dire une gélule de 50 mg de diacéréine par jour. La plupart des diarrhées transitoires sont signalées dans les 2 à 4 premières semaines et les propriétés laxatives de la diacéréine semblent être dépendantes de la dose. Il a été noté que des résultats favorables pour le critère essentiel, l'évaluation de l'échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur à la mobilisation, ont été démontrés chez des patients traités par 50 mg/jour. En outre, dans une étude comparative de l'efficacité et de la tolérabilité de deux schémas thérapeutiques de la diacéréine (traitement habituel [50 mg deux fois par jour] pendant 3 mois par rapport au traitement progressif [50 mg une

fois par jour pendant un mois; puis 50 mg deux fois par jour pendant deux mois]), la proportion de patients qui ont souffert de diarrhée a diminué d'environ 10% dans le groupe recevant un traitement à 50 mg une fois par jour, puis à 50 mg deux fois par jour, par rapport au groupe sans titrage.

Le PRAC a considéré qu'il est important que les patients arrêtent leur traitement par la diacéréine dès la survenue d'une diarrhée, afin de prévenir les complications de la diarrhée telles qu'une déshydratation et une hypokaliémie. En outre, des mises en garde ont été estimées nécessaires pour les patients recevant parallèlement des diurétiques, des glycosides cardiaques ou des laxatifs. Il a également été conclu que la diacéréine ne doit plus être recommandée chez les patients âgés de 65 ans et plus, cette population de patients étant plus vulnérable aux complications de la diarrhée. Il est admis que l'arthrose de la hanche et du genou est observée plus fréquemment chez une population âgée. Dès lors, la diacéréine reste une option pertinente pour certains patients en tant que traitement symptomatique de l'arthrose de la hanche et du genou, mais la prudence est recommandée et les patients doivent arrêter le traitement dès la survenue d'une diarrhée.

En ce qui concerne le risque potentiel de réactions hépatiques, plusieurs événements hépatiques ont été signalés, notamment des réactions hépatiques graves et un cas mortel d'hépatite a été signalé. Le PRAC a estimé que la diacéréine doit être contre-indiquée chez les patients atteints et/ou ayant des antécédents de maladie hépatique et que les principales causes de maladie hépatique active doivent être dépistées chez les patients avant de débiter le traitement. La recommandation de surveiller les patients sur le plan hépatique doit figurer dans les informations sur le produit et des précautions doivent être prises en cas de co-administration de la diacéréine et d'autres médicaments associés à une atteinte hépatique. Il convient d'indiquer aux patients de limiter leur consommation d'alcool pendant le traitement par la diacéréine. De plus, le traitement par la diacéréine doit être arrêté si une élévation des taux d'enzymes hépatiques ou si des signes ou des symptômes suspects de lésion du foie sont détectés. Afin d'assurer un dépistage adéquat des patients au début du traitement, le PRAC a également recommandé que la diacéréine ne soit initiée que par des spécialistes expérimentés dans le traitement de l'ostéoarthrite.

Par ailleurs, le PRAC a estimé que des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) doivent être soumis une fois par an. Il n'a pas été considéré nécessaire de mettre en place des mesures de minimisation des risques dans le cadre d'un plan de gestion des risques.

Rapport bénéfice/risque global

Sur la base de l'ensemble des données disponibles sur la sécurité et l'efficacité de la diacéréine, et compte tenu de toutes les mesures de minimisation des risques proposées au cours de l'évaluation et de la procédure de réexamen, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la diacéréine est demeuré favorable dans le traitement symptomatique de l'ostéoarthrite, sous réserve des modifications apportées aux informations sur le produit et des conditions.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance pour les médicaments contenant de la diacéréine;
- le PRAC a examiné toutes les données disponibles sur l'efficacité et la sécurité de médicaments contenant de la diacéréine, en particulier les données relatives au risque d'hépatotoxicité, d'affections gastro-intestinales et de réactions cutanées fournies par les titulaires de l'AMM par écrit et lors d'explications orales;
- le PRAC a examiné les motifs de réexamen fournis par les titulaires de l'AMM par écrit et lors d'explications orales;
- le PRAC a estimé que les données disponibles étayant l'utilisation de la diacéréine ont montré un effet modeste mais statistiquement significatif dans le traitement de l'ostéoarthrite du genou et de la hanche, avec un effet différé. Cependant, le traitement par la diacéréine n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une ostéoarthrite de la hanche à évolution rapide, car ils peuvent présenter une réponse plus faible à la diacéréine.
- Le PRAC a estimé que les données disponibles provenant d'études précliniques, d'essais cliniques, de rapports spontanés de cas individuels établis après commercialisation, et de publications de la littérature ont démontré que l'utilisation des médicaments contenant de la diacéréine est associée à des problèmes de sécurité tels que des cas fréquents de diarrhée grave et des cas d'hépatotoxicité potentiellement grave; et qu'un risque de réactions cutanées n'a pu être exclu.
- Le PRAC a considéré que plusieurs nouvelles mesures doivent être mises en œuvre pour minimiser ces risques. Celles-ci comprenaient une recommandation de commencer le traitement par la moitié de la dose journalière normale, une contre-indication chez les patients ayant des antécédents et/ou atteints d'une maladie hépatique et une recommandation claire aux patients d'arrêter le traitement dès la survenue d'une diarrhée. En outre, la diacéréine n'est plus recommandée aux patients âgés de 65 ans et plus. De plus, étant donné le risque gastro-intestinal et le risque potentiel de réactions hépatiques, le PRAC a estimé nécessaire de restreindre la prescription aux spécialistes expérimentés dans le traitement de l'ostéoarthrite. Enfin, des informations sur le risque cutané dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ont été considérées comme nécessaires.
- Le PRAC a conclu que le risque de diarrhée grave associé à l'utilisation de médicaments contenant de la diacéréine et l'occurrence de réactions hépatiques potentiellement graves pourraient être atténués par les mesures de minimisation des risques susmentionnées qui doivent figurer dans le RCP et être surveillés de manière adéquate grâce à des soumissions annuelles de PSUR.

Dès lors, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la diacéréine identifiés dans l'annexe I demeure favorable, sous réserve des modifications apportées aux informations et des conditions prévues à l'annexe IV.

Position du CMD(h)

Après examen de la recommandation finale du PRAC, datée du 6 mars 2014, ainsi que de la recommandation finale révisée du PRAC, le CMD(h) a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques et des motifs de la recommandation. Cependant, le CMD(h) a estimé qu'il était nécessaire d'apporter des modifications au RCP et à la notice afin de mieux refléter les recommandations du PRAC et de corriger les divergences mineures. Le PRAC a recommandé de ne pas utiliser les médicaments contenant de la diacéréine chez les patients âgés de plus de 65 ans, mais n'a pas estimé que cela constitue une contre-indication. Le CMD(h) a donc estimé que toute information existante sur la dose recommandée dans cette population de patients ne doit pas être supprimée de la rubrique 4.2 du RCP et de la rubrique 3 de la notice.

Le CMD(h) était également d'accord avec le PRAC sur le fait que les PSUR doivent être soumis une fois par an. La nouvelle date de fin de période d'analyse (DLP) convenue du 31 décembre 2014 pour tous les médicaments contenant de la diacéréine sera prise en compte dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD).

Le CMD(h), après examen de la recommandation finale révisée du PRAC, datée du 10 juillet 2014, conformément à l'article 107 duodecies, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE a rendu un avis concernant la modification des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la diacéréine pour lesquels les modifications apportées aux informations sur le produit figurent à l'annexe III et sous réserve des conditions exposées à l'annexe IV.