Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il CMDh, vista la raccomandazione finale rivista del PRAC datata 10 luglio 2014 con riferimento ai medicinali contenenti diacereina, concorda con tale raccomandazione, come di seguito indicato.

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti diacereina (vedere Allegato I)

La diacereina è un farmaco sintomatico ad azione lenta per l'osteoartrosi (*Symptomatic Slow Acting Drug in Osteoarthritis,* SYSADOA). Sebbene il suo meccanismo d'azione non sia completamente noto, si differenzia dai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) perché non inibisce la sintesi delle prostaglandine e non influisce sui suoi livelli. La diacereina e il suo metabolita attivo, la reina, sono derivati antrachinonici. Si ritiene che la diacereina agisca bloccando/riducendo l'azione dell'interleuchina-1β, una proteina coinvolta nel processo di distruzione della cartilagine articolare e infiammazione sinoviale (Yaron M *et al*., 1999; Alvarez Soria *et al*., 2008; Legendre F *et al.*, 2009).

La diacereina era indicata principalmente come trattamento orale per l'osteoartrosi (OA), una malattia degenerativa delle articolazioni cronica, con elevata prevalenza nella popolazione che invecchia. Dolore e disabilità funzionale delle articolazioni interessate sono le principali manifestazioni dell'osteoartrosi. La diagnosi corretta comprende criteri sia clinici che radiologici. Il trattamento prevede in genere terapie non farmacologiche, quali controllo del peso, fisioterapia, esercizio fisico, educazione del paziente, oltre all'intervento farmacologico. Non esiste un consenso generale sul ruolo dei SYSADOA nel trattamento farmacologico dell'OA. In linea generale, il suo ruolo nella terapia è considerato integrativo agli analgesici e agli antinfiammatori.

Nel 2012, l'autorità nazionale competente francese (*Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, ANSM) ha avviato un riesame del rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti diacereina, che ha sottolineato la comparsa di disturbi digestivi molto frequenti, casi di epatite e reazioni cutanee gravi nei pazienti trattati con diacereina. Inoltre, anche secondo le sperimentazioni cliniche e i dati bibliografici, l'efficacia appariva limitata nel trattamento sintomatico dell'osteoartrosi, con un basso impatto sul dolore e sui sintomi funzionali e senza alcuna dimostrazione di una riduzione dell'assunzione di FANS nella popolazione trattata con diacereina.

Alla luce di quanto sopra, l'ANSM ha chiesto al PRAC di formulare una raccomandazione sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti diacereina nelle indicazioni autorizzate e sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le relative autorizzazioni all'immissione in commercio.

Questioni relative all'efficacia

Nell'ambito di questa procedura di deferimento, il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili sull'efficacia dei medicinali contenenti diacereina.

Gli effetti della diacereina sul dolore e sul funzionamento fisico delle articolazioni sono stati valutati come endpoint primari in una serie di studi. In alcuni studi sono stati valutati anche gli effetti di modificazione strutturale della diacereina, così come l'effetto di risparmio di FANS (endpoint secondario).

Le sperimentazioni cliniche in doppio cieco, controllate verso placebo, eseguite negli ultimi 20 anni hanno evidenziato risultati eterogenei, che potrebbero spiegarsi con il solito elevato effetto placebo in questo tipo di indicazioni. Nel complesso, gli studi hanno dimostrato un effetto modesto, ma statisticamente significativo, sul dolore e sul funzionamento fisico. Tuttavia, anche se il doppio cieco era una caratteristica metodologica prevista delle sperimentazioni cliniche eseguite con la diacereina, non è sicuro che la condizione di cieco sia stata realizzata nella pratica, considerati gli effetti molto evidenti (colorazione delle urine, diarrea) prodotti dalla diacereina. Questo

punto non è stato affrontato in alcuna delle sperimentazioni. Inoltre i dati mancanti e il loro trattamento sono stati ritenuti problematici da un punto di vista statistico.

Le evidenze ottenute da una diversa meta-analisi delle sperimentazioni cliniche condotte con diacereina hanno dimostrato un piccolo effetto benefico della diacereina nel trattamento dell'OA del ginocchio e dell'anca, con criteri diversi per l'inclusione delle sperimentazioni cliniche nelle meta-analisi. Tuttavia la qualità degli studi era eterogenea e non si può escludere una distorsione da pubblicazione, dal momento che nei riesami sistematici sono state incluse solo le sperimentazioni pubblicate e non pubblicate sponsorizzate dalle ditte.

I principali studi che hanno valutato le proprietà di modificazione della progressione strutturale o della malattia nell'OA ((i) studio Echodiah (Dougados *et al*. 2001) con 255 pazienti nel braccio diacereina e 252 nel braccio placebo per tre anni di trattamento; e (ii) studio Pham (2004), che comprendeva 85 pazienti nel braccio diacereina e 85 nel braccio placebo per la durata di un anno) non hanno prodotto prove convincenti dell'efficacia della diacereina sul dolore o sul funzionamento fisico. Inoltre in entrambi i casi gli autori degli studi non hanno riferito alcuna differenza tra i gruppi in merito al consumo di analgesici. Solo lo studio di Dougados ha evidenziato l'efficacia sulle variabili correlate a un impatto favorevole della diacereina sulle proprietà di modificazione della progressione strutturale o della malattia nell'OA. Nella seconda sperimentazione clinica, la diacereina era stata inclusa in uno dei gruppi di controllo, in uno studio che intendeva dimostrare l'effetto delle iniezioni intra-articolari di acido ialuronico nella progressione dell'OA, dimostrazione che non è avvenuta. I dati disponibili non sono stati perciò sufficienti per esprimere conclusioni sugli effetti di modificazione strutturale della diacereina nell'osteoartrosi, mentre non vi erano dati disponibili riguardo a un effetto potenziale della diacereina nel ritardare l'intervento chirurgico.

Infine diverse sperimentazioni cliniche randomizzate in doppio cieco hanno analizzato il presunto effetto di risparmio di FANS della diacereina, come endpoint secondario. Una riduzione dell'uso di FANS è stata dimostrata in un solo studio e, pertanto, non è stato possibile confermare un effetto di risparmio della diacereina sui FANS. Tuttavia è stato riconosciuto che un effetto di risparmio sull'uso di paracetamolo era stato dimostrato in quattro sperimentazioni cliniche su otto.

Questioni relative alla sicurezza

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili, provenienti da studi clinici, letteratura pubblicata ed esperienza post-immissione in commercio, sulla sicurezza dei medicinali contenenti diacereina, in particolare per quanto riguarda il rischio di epatotossicità, disturbi gastrointestinali e disturbi cutanei.

La diacereina, come altri derivati antrachinonici, ha un effetto epatotossico di cui non è noto il meccanismo d'azione. Pur osservando che i dati derivati dagli studi clinici non hanno evidenziato differenze significative nelle patologie epatiche tra il gruppo trattato con diacereina e il gruppo placebo, i disturbi epatici, se presenti, si verificavano nella maggior parte dei casi nel gruppo diacereina. Inoltre sono state segnalate evidenze di reazioni epatiche, incluso danno epatico acuto sintomatico. Circa il 10% delle reazioni avverse al farmaco segnalate era costituito da patologie epatiche e, in oltre il 68% di questi casi, la diacereina era l'unico farmaco sospettato. Inoltre due casi hanno sollevato gravi timori: un caso fatale di epatite, nel quale non è stato possibile riscontrare altri motivi dell'epatite a parte la diacereina; e un caso di epatite acuta, con una cronologia indicativa e assenza di altre spiegazioni.

Riguardo al rischio di disturbi gastrointestinali, la diarrea è stata una reazione comune e attesa della diacereina. Un effetto lassativo è stato osservato in una percentuale fino al 50% dei pazienti trattati con diacereina negli studi clinici. Alcuni studi hanno rivelato che il 25% dei pazienti con diarrea durante il trattamento con diacereina ha manifestato diarrea cronica, definita come diarrea persistente per più di 4 settimane. L'elevato tasso di ritiri dalle sperimentazioni cliniche a causa di diarrea ha dimostrato che l'accettabilità del trattamento era peggiore nel gruppo diacereina rispetto al gruppo placebo.

Nelle segnalazioni spontanee, un quarto dei casi gastrointestinali gravi era correlato a diarrea. Il PRAC ha osservato inoltre che le notifiche spontanee hanno riferito casi gravi di diarrea, con disidratazione e disturbi elettrolitici. Sono stati segnalati anche alcuni casi di ricovero ospedaliero, per ulteriori indagini sull'evento di diarrea. Ciò ha rappresentato un motivo di preoccupazione per il PRAC ed è stato notato che queste indagini hanno esposto i pazienti a esami invasivi (colonscopia con biopsia). Inoltre la gestione della diarrea potrebbe anche esporre i pazienti a trattamenti sintomatici.

Infine, riguardo al rischio di patologie cutanee, sono stati sollevati timori per la sicurezza della diacereina in seguito alla pubblicazione di un caso fatale di necrolisi epidermica tossica, nel quale la diacereina era il farmaco maggiormente sospettato come responsabile degli eventi. Il presente riesame ha dimostrato che rash, prurito ed eczema erano le reazioni cutanee più comuni segnalate nelle sperimentazioni cliniche, ma i dati post-immissione in commercio disponibili hanno rivelato casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET). A causa delle limitate informazioni disponibili su questi casi, il PRAC non ha potuto esprimere conclusioni su questo rischio; tuttavia non è stato possibile escludere una tossicità cutanea della diacereina.

Per concludere, il riesame ha riscontrato che le reazioni riferite più frequentemente con diacereina sono state, come previsto, disturbi gastrointestinali, soprattutto diarrea, spesso di grado severo e con conseguenti complicanze, quali disidratazione e alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico. Inoltre sono stati segnalati casi di innalzamento degli enzimi epatici, così come casi gravi, tra cui una reazione epatica fatale in un paziente trattato con diacereina.

Rapporto rischi/benefici

Considerati i dati generali forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e nella spiegazione verbale, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti diacereina non è favorevole nelle indicazioni attualmente approvate.

Procedura di riesame

In seguito all'adozione della raccomandazione del PRAC in occasione della riunione del novembre 2013, due titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno espresso il loro disaccordo rispetto alla raccomandazione iniziale di sospensione. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno ritenuto che vi fossero dati adeguati a sostegno dell'efficacia di diacereina nel trattamento sintomatico dell'osteoartrosi dell'anca e del ginocchio e hanno proposto ulteriori misure di minimizzazione del rischio, per ridurre il rischio di diarrea e il potenziale rischio di reazioni epatiche associati alla diacereina.

Il PRAC ha confermato di avere considerato la totalità dei dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nel contesto della procedura di deferimento iniziale. Ciononostante, e date le nuove proposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio su possibili misure per minimizzare i rischi, il PRAC ha eseguito una nuova valutazione dei dati disponibili nel contesto del riesame.

Il PRAC ha dato atto che, sebbene le sperimentazioni cliniche randomizzate disponibili e le meta-analisi non fossero prive di difetti, esse dimostrano un effetto modesto e statisticamente significativo per la diacereina negli endpoint relativi a sollievo del dolore e disabilità funzionale. Inoltre le meta-analisi hanno confermato un effetto benefico piccolo ma coerente della diacereina sui sintomi dell'OA. La diacereina ha un'insorgenza d'azione iniziale ritardata e non deve essere raccomandata nei pazienti con osteoartrosi dell'anca rapidamente progressiva, perché tali pazienti potrebbero avere una risposta più debole alla diacereina. È stato ribadito che gli effetti di modificazione strutturale della cartilagine

prodotti dalla diacereina nell'OA e l'efficacia a lungo termine non erano state dimostrate dagli studi presentati; tuttavia tre studi avevano confermato un effetto residuo del trattamento (*carry-over*). Inoltre, come valutato in precedenza, è stato possibile rilevare un effetto di risparmio sul paracetamolo (in otto sperimentazioni) e un effetto di risparmio sui FANS (in una sperimentazione); tuttavia sarebbero necessarie ulteriori ricerche come prova di evidenza.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza della diacereina, si è notato che gli eventi segnalati con più frequenza con diacereina, utilizzata secondo l'indicazione approvata (100 mg/die) nelle sperimentazioni cliniche, erano feci molli e diarrea, inclusa diarrea severa. È stato osservato inoltre che, nella maggior parte dei casi, la diarrea indotta da diacereina è comparsa subito dopo l'inizio del trattamento ed è sembrata reversibile dopo la cessazione dello stesso. Sono stati segnalati reazioni epatiche, incluso danno epatico acuto sintomatico, e un caso fatale di epatite fulminante. Al fine di ridurre al minimo questi rischi sono state proposte diverse misure, tra cui riduzione della posologia raccomandata all'inizio del trattamento e nuove misure, come controindicazione nei pazienti con malattia epatica, forte raccomandazione per i pazienti di interrompere il trattamento non appena si verifica diarrea e una limitazione d'uso nei pazienti di 65 anni di età e oltre. Inoltre, dato il rischio gastrointestinale e il potenziale rischio di reazioni epatiche, il PRAC ha ritenuto di limitare la prescrizione a specialisti esperti nel trattamento dell'osteoartrosi.

Riguardo alla posologia, poiché in alcuni pazienti possono manifestarsi feci molli o diarrea dopo l'assunzione di due capsule al giorno durante le prime settimane di trattamento, è consigliabile iniziare il trattamento con metà della dose giornaliera raccomandata, ossia una capsula di diacereina da 50 mg al giorno. La maggior parte dei casi di diarrea transitoria viene segnalato nelle prime 2-4 settimane e le proprietà lassative della diacereina sembrano essere dose-dipendenti. È stato notato che risultati favorevoli per il criterio primario, valutazione alla scala analogica visiva (*Analogue Visual Scale*, VAS) del dolore al movimento, si sono evidenziati nei pazienti trattati con 50 mg/die. Inoltre in uno studio comparativo sull'efficacia e la tollerabilità di due regimi terapeutici di diacereina [la terapia convenzionale (50 mg due volte al giorno) per 3 mesi contro la terapia progressiva (50 mg una volta al giorno per un mese, poi 50 mg due volte al giorno per due mesi)], il numero di pazienti con insorgenza di diarrea si riduceva del 10% circa nel gruppo trattato con 50 mg una volta al giorno e a seguire con 50 mg due volte al giorno rispetto al gruppo senza titolazione.

Il PRAC ha ritenuto importante che i pazienti interrompano il trattamento con diacereina non appena si verifica diarrea, al fine di prevenire le complicanze a essa associate, quali disidratazione e ipokaliemia. Inoltre sono state ritenute necessarie avvertenze per i pazienti in trattamento concomitante con diuretici, glicosidi cardiaci o lassativi. Si è concluso inoltre che la diacereina non deve più essere raccomandata nei pazienti di 65 anni di età e oltre, poiché questa popolazione di pazienti è più vulnerabile alle complicanze della diarrea. Si riconosce che l'OA dell'anca e del ginocchio si riscontra più frequentemente nella popolazione anziana. Pertanto diacerina risulta un'opzione pertinente per alcuni pazienti con trattamento sintomatico di OA dell'anca e del ginocchio, tuttavia si raccomanda cautela e i pazienti devono interrompere il trattamento in caso di diarrea.

Per quanto concerne il potenziale rischio di reazioni epatiche, sono stati segnalati diversi eventi epatici, tra cui reazioni epatiche gravi e un caso fatale di epatite. Il PRAC è del parere che la diacereina debba essere controindicata nei pazienti con malattia epatica in atto e/o con anamnesi positiva per malattia epatica e che i pazienti debbano essere sottoposti a screening per le principali cause di malattia epatica attiva, prima dell'inizio del trattamento. Le informazioni sul prodotto devono riportare la raccomandazione di monitorare i segni di danno epatico e di usare cautela in caso di somministrazione concomitante della diacereina con altri medicinali associati a danno epatico. I pazienti devono essere avvisati di limitare il consumo di alcol durante il trattamento con diacereina. Inoltre il trattamento con diacereina deve essere interrotto se si rileva un aumento degli enzimi epatici o sospetti segni o sintomi di danno epatico. Per assicurare un adeguato screening dei pazienti all'inizio del trattamento, il PRAC ha

raccomandato inoltre che il trattamento con diacereina sia iniziato solo da specialisti esperti nel trattamento dell'osteoartrosi.

Inoltre il PRAC ha ritenuto che i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) dovessero essere presentati con cadenza annuale. Altre misure di minimizzazione del rischio nell'ambito di un piano di gestione del rischio non sono ritenute necessarie.

Rapporto rischi/benefici complessivo

Sulla base della totalità dei dati disponibili sulla sicurezza e sull'efficacia della diacereina, e considerate tutte le misure di minimizzazione del rischio proposte durante la valutazione e la procedura di riesame, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti diacereina rimane favorevole nel trattamento sintomatico dell'osteoartrosi, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e le condizioni.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza, per i medicinali contenenti diacereina;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili sull'efficacia e sulla sicurezza dei medicinali contenenti diacereina, in particolare i dati relativi al rischio di epatotossicità, disturbi gastrointestinali e reazioni cutanee forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e nelle spiegazioni verbali;
- il PRAC ha preso in considerazione i motivi per il riesame forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e nelle spiegazioni verbali;
- il PRAC ha ritenuto che i dati disponibili a sostegno dell'uso di diacereina hanno mostrato un effetto modesto ma statisticamente significativo nel trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca, con un effetto ritardato. Tuttavia il trattamento con diacereina non è raccomandato nei pazienti con osteoartrosi dell'anca rapidamente progressiva, perché potrebbero avere una risposta più debole alla diacereina;
- il PRAC ha ritenuto che i dati disponibili da studi preclinici, sperimentazioni cliniche, segnalazioni spontanee di casi successivamente all'immissione in commercio e letteratura pubblicata hanno dimostrato che l'uso di medicinali contenenti diacereina è associato a timori per la sicurezza, come casi frequenti di diarrea severa e casi di epatotossicità potenzialmente grave; non è stato possibile escludere un rischio di reazioni cutanee;
- il PRAC ha ritenuto che dovessero essere attuate diverse nuove misure per ridurre al minimo questi rischi. Queste misure comprendono una raccomandazione di iniziare il trattamento a metà della dose giornaliera normale, una controindicazione nei pazienti con anamnesi positiva per malattia epatica e/o malattia epatica in atto e una chiara raccomandazione per i pazienti di interrompere il trattamento non appena compaia la diarrea. Inoltre la diacereina non è più raccomandata nei pazienti di 65 anni di età e oltre. Dato il rischio gastrointestinale e il potenziale rischio di reazioni epatiche, il PRAC ha ritenuto altresì necessario limitare la prescrizione a specialisti esperti nel trattamento dell'osteoartrosi. Infine è stato ritenuto necessario inserire nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) informazioni sul rischio cutaneo;

- il PRAC ha concluso che il rischio di diarrea severa associato all'uso di medicinali contenenti diacereina e la comparsa di reazioni epatiche potenzialmente gravi può essere mitigato dalle succitate misure di minimizzazione del rischio, da riportare nell'RCP e con adeguato monitoraggio tramite la presentazione di PSUR annuali.

Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti diacereina identificati nell'allegato I rimane favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e le condizioni riportate nell'allegato IV.

Posizione del CMDh

Esaminata la raccomandazione finale del PRAC datata 6 marzo 2014 e la raccomandazione finale rivista del PRAC, il CMDh ha concordato con le conclusioni scientifiche generali e con i motivi della raccomandazione. Tuttavia il CMDh ha ritenuto che fossero necessarie alcune modifiche nell'RCP e nel foglio illustrativo, per rispecchiare meglio le raccomandazioni del PRAC e per correggere lievi discrepanze. Il PRAC ha raccomandato di non utilizzare medicinali contenenti diacereina nei pazienti di età superiore a 65 anni, ma non l'ha considerata una controindicazione. Il CMDh ha pertanto ritenuto che le informazioni esistenti sulla dose raccomandata in questa popolazione di pazienti non dovessero essere eliminate dal paragrafo 4.2 dell'RCP e dal paragrafo 3 del foglio illustrativo.

Il CMDh ha convenuto inoltre con il PRAC sulla necessità di presentare i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) con cadenza annuale. La nuova data di chiusura della raccolta dei dati (*Data Lock Point*, DLP) concordata del 31 dicembre 2014 per tutti i medicinali contenenti diacereina sarà riportata nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione (elenco EURD).

Il CMDh, vista la raccomandazione finale rivista del PRAC datata 10 luglio 2014 ai sensi dell'articolo 107 *duodecies,* paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, ha raggiunto una posizione sulla variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti diacereina, per i quali le modifiche alle informazioni sul prodotto sono indicate nell'allegato III e fatta salva la condizione indicata nell'allegato IV.