

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Koordináčna skupina CMDh vzala na vedomie revidované záverečné odporúčanie výboru PRAC z 10. júla 2014 ohľadom liekov obsahujúcich diacereín a schvaľuje toto odporúčanie:

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov obsahujúcich diacereín (pozri prílohu I)

Diacereín je symptomatický, pomaly pôsobiaci liek na osteoartritídu (SYSADOA). Hoci mechanizmus jeho účinku nie je úplne známy, odlišuje sa od nesteroidných protizápalových liekov (NSAID), keďže neinhibuje syntézu prostaglandínov, ani neovplyvňuje ich hladinu. Diacereín a jeho aktívny metabolit, reín, sú deriváty antrachinónu. Predpokladá sa, že diacereín účinkuje tak, že zablokuje/zníži účinok interleukínu-1 β , proteínu, ktorý sa podieľa na procese deštrukcie kĺbovej chrupavky a synoviálneho zápalu (Yaron M a kol., 1999; Alvarez Soria a kol., 2008; Legendre F a kol., 2009).

Diacereín bol indikovaný najmä ako perorálna liečba osteoartritídy, chronického degeneratívneho ochorenia kĺbov s vysokým výskytom v starnúcej populácii. K hlavným prejavom osteoartritídy patrí bolesť a funkčné postihnutie príslušných kĺbov. Správna diagnostika zahŕňa klinické a rádiologické kritériá. Liečba zvyčajne zahŕňa nefarmakologické terapie, ako je napríklad kontrola hmotnosti, fyzikálna terapia, cvičenie, vzdelávanie pacientov, ako aj farmakologickú intervenciu. Pokiaľ ide o úlohu lieku SYSADOA pri farmakologickej liečbe osteoartritídy, neexistuje žiadny konsenzus. V terapii sa zvyčajne používa ako doplnujúca liečba k analgetikám a protizápalovým liekom.

Príslušný vnútroštátny orgán vo Francúzsku (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) inicioval v roku 2012 preskúmanie pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich diacereín, v rámci ktorého sa poukázalo na výskyt veľmi častých porúch trávenia, prípady hepatitídy a závažné kožné reakcie u pacientov liečených diacereínom. Okrem toho, na základe klinických skúšaní a bibliografických údajov sa zdá, že účinnosť pri symptomatickej liečbe osteoartritídy je slabá a liek má malý vplyv na bolesť a funkčné symptómy bez preukázaného zníženia príjmu NSAID v populácii liečenej diacereínom.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti orgán ANSM požiadal výbor PRAC, aby poskytol odporúčanie k pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich diacereín v schválených indikáciách a k tomu, či sa povolenia na uvedenie na trh pre tieto lieky majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo stiahnuť.

Otázky účinnosti

V rámci tohto postupu pri predložení podnetu výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje o účinnosti liekov obsahujúcich diacereín.

Účinok diacereínu na bolesť a fyzickú funkciu kĺbov sa skúmal v niekoľkých štúdiách ako primárny parameter. V niektorých štúdiách sa skúmal tiež účinok diacereínu na zmenu štruktúry, ako aj jeho vplyv na ušetrenie liekov NSAID (sekundárny parameter).

Dvojito zaslepené klinické skúšania kontrolované placebom, ktoré sa uskutočnili za posledných 20 rokov, preukázali rôznorodé výsledky, čo sa môže vysvetliť zvyčajným silným placebo efektom pri tomto type indikácií. Štúdiami sa celkovo preukázal mierny, ale štatisticky významný účinok na bolesť a fyzickú funkciu. Keďže však dvojité zaslepenie bolo plánovanou metodickou vlastnosťou klinických skúšaní s diacereínom, nie je isté, či sa v praxi dosiahne zaslepenie vzhľadom na veľmi zjavný účinok (zafarbenie moču, hnačka) diacereínu. Táto otázka sa neriešila v žiadnom skúšaní. Chýbajúce údaje a ich spracovanie sa považovali za problematické zo štatistického hľadiska.

Na základe dôkazov získaných z inej meta-analýzy klinických skúšaní s diacereínom sa preukázal malý prínos diacereínu pri liečbe osteoartritídy kolena a bedra s odlišnými kritériami na zahrnutie klinických

skúšaní do meta-analýz. Kvalita štúdií však bola rôznorodá, pričom sa nemohla vylúčiť zaujatosť pri publikovaní, keďže do systematických preskúmaní boli zahrnuté iba publikované skúšania a nepublikované skúšania sponzorované spoločnosťami.

Z hlavných štúdií hodnotiacich štruktúrnu progresiu alebo vlastnosti modifikujúce ochorenie pri osteoartritíde ((i) Echodiahova štúdia (Dougados a kol. 2001), na ktorej sa zúčastnilo 255 pacientov v skupine užívajúcej diacereín a 252 pacientov užívajúcich placebo počas troch rokov liečby; a (ii) Phamova štúdia (2004), na ktorej sa zúčastnilo 85 pacientov v skupine užívajúcej diacereín a 85 pacientov užívajúcich placebo počas jedného roka) nevyplývali presvedčivé dôkazy o účinnosti diacereínu na bolesť alebo fyzickú funkciu. Okrem toho, autori štúdií v oboch prípadoch nepozorovali žiadny rozdiel v spotrebe analgetík medzi skupinami. Iba Dougadosovou štúdiou sa preukázal vplyv na premenné súvisiace s prínosom diacereínu pre štruktúrnu progresiu alebo vlastnosti modifikujúce ochorenie pri osteoartritíde. V druhom klinickom skúšaní, ktorého cieľom bolo preukázať účinok injekcií obsahujúcich kyselinu hyalurónovú podávaných do kĺbu pri progresii osteoartritídy, sa diacereín užíval v jednej z kontrolných skupín. Účinok sa nepreukázal. Dostupné údaje preto neboli dostatočné na vyvodenie záveru o vplyve diacereínu na zmenu štruktúry pri osteoartritíde a neboli k dispozícii žiadne údaje o potenciálnom vplyve diacereínu na oddialenie operácie.

V niekoľkých dvojito zaslepených randomizovaných klinických skúšaní sa analyzoval údajný vplyv diacereínu na ušetrenie liekov NSAID ako sekundárny parameter. Zníženie používania liekov NSAID sa preukázalo iba v jednej štúdii a vplyv diacereínu na ušetrenie liekov NSAID sa preto nemohol potvrdiť. Uznalo sa však, že vplyv na ušetrenie používania paracetamolu sa preukázal v štyroch z ôsmich klinických skúšaní.

Otázky bezpečnosti

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, publikovanej literatúry a skúsenosti s bezpečnosťou liekov obsahujúcich diacereín po uvedení na trh, najmä v súvislosti s rizikom hepatotoxicity, gastrointestinálnych porúch a kožných porúch.

Diacereín, podobne ako iné deriváty antrachinónu, má hepatotoxický účinok, pričom mechanizmus účinku nie je známy. Hoci sa poznamenalo, že údajmi z klinických štúdií sa nepreukázali významné rozdiely v poruchách pečene medzi skupinou užívajúcou diacereín a skupinou užívajúcou placebo, poruchy pečene, ak sa vyskytli, sa vo väčšine prípadov pozorovali v skupine užívajúcej diacereín. Boli tiež hlásené dôkazy o pečevných reakciách vrátane symptomatického akútneho poškodenia pečene. Asi 10 % nežiaducich účinkov lieku (ADR) tvorili poruchy pečene a vo viac ako 68 % týchto prípadov bol diacereín jediný podozrivý liek. Okrem toho, dva prípady vyvolali závažné výhrady: jeden smrteľný prípad hepatitídy, keď sa nemohli zistiť žiadne iné dôvody hepatitídy okrem diacereínu; a jeden prípad akútnej hepatitídy s náznakom chronológie bez ďalšieho vysvetlenia.

Pokiaľ ide o riziko gastrointestinálnych porúch, bežnou a očakávanou reakciou na diacereín bola hnačka. Laxatívny účinok sa pozoroval až u 50 % pacientov liečených diacereínom v klinických štúdiách. Prostredníctvom niektorých štúdií sa zistilo, že 25 % pacientov s hnačkou počas liečby diacereínom malo chronickú hnačku, čo je hnačka, ktorá trvá viac ako 4 týždne. Vysoký počet pacientov, ktorí predčasne ukončili klinické skúšanie pre hnačku, preukázal, že prijateľnosť liečby je horšia v skupine užívajúcej diacereín ako v skupine užívajúcej placebo.

Podľa spontánnych hlásení jedna štvrtina závažných gastrointestinálnych prípadov súvisela s hnačkou. Výbor PRAC tiež poznamenal, že spontánne hlásenia zahŕňali závažné prípady hnačky s dehydratáciou a poruchy elektrolytov. Boli tiež hlásené prípady hospitalizácie na ďalšie vyšetrenie hnačky. To predstavovalo pre výbor PRAC výhradu, pričom musel poznamenať, že tieto vyšetrenia sú

pre pacientov invazívne (t. j. kolonoskopia s biopsiou). Okrem toho, manažment hnačky mohol viesť k symptomatickej liečbe pacientov.

Pokiaľ ide o riziko kožných porúch, boli vznesené výhrady týkajúce sa bezpečnosti diacereínu na základe publikovania smrteľného prípadu toxickej epidermálnej nekrolýzy, pričom diacereín bol najpodozrivejší liek v súvislosti s týmito udalosťami. Na základe aktuálneho preskúmania sa preukázalo, že najčastejšie kožné reakcie hlásené v klinických skúšaniach boli vyrážka, puritus a ekzém, ale prostredníctvom dostupných údajov po uvedení na trh sa odhalili prípady multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN). Vzhľadom na obmedzené dostupné informácie o týchto prípadoch výbor PRAC nemohol vyvodiť záver o tomto riziku, ale kožná toxicita diacereínu sa nemohla vylúčiť.

Teda na základe preskúmania sa zistilo, že najčastejšie hlásené reakcie pri použití diacereínu sú podľa očakávania gastrointestinálne poruchy, najmä hnačka, ktorá bola často závažná a viedla ku komplikáciám, ako je napríklad dehydratácia a poruchy rovnováhy tekutín a elektrolytov. Okrem toho boli hlásené prípady zvýšenej hladiny pečeňových enzýmov, ako aj závažné prípady vrátane smrteľnej pečeňovej reakcie u pacienta liečeného diacereínom.

Pomer prínosu a rizika

Vzhľadom na celkové predložené údaje, ktoré poskytli držitelia povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústneho vysvetlenia, výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce diacereín nie je priaznivý v indikáciách, ktoré sú v súčasnosti schválené.

Postup opätovného preskúmania

Po prijatí odporúčania výboru PRAC na zasadnutí výboru PRAC, ktoré sa konalo v novembri 2013, dvaja držitelia povolenia na uvedenie na trh vyslovili nesúhlas s pôvodným odporúčaním pozastavenia. Držitelia povolenia na uvedenie na trh usúdili, že údaje podporujúce účinnosť diacereínu pri symptomatickej liečbe osteoartritídy bedra a kolena sú dostatočné a navrhli ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík na zníženie rizika hnačky a potenciálneho rizika pečeňových reakcií súvisiacich s diacereínom.

Výbor PRAC to potvrdil, pričom vzal na vedomie všetky údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh v kontexte pôvodného postupu pri predložení podnetu. Bez ohľadu na tieto skutočnosti a vzhľadom na nové návrhy na možné opatrenia na minimalizovanie rizík, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, výbor PRAC znova posúdil dostupné údaje v kontexte opätovného preskúmania.

Výbor PRAC uznal, že hoci dostupné randomizované klinické skúšania a meta-analýzy majú nedostatky, klinickými skúšaniami sa preukázal mierny a štatisticky významný vplyv diacereínu na parameter zmiernenia bolesti a parameter funkčného postihnutia. Meta-analýzami sa tiež potvrdil malý, ale konzistentný prínos diacereínu pre symptómy osteoartritídy. Diacereín má oneskorený nástup účinku a nemá sa odporúčať u pacientov s rýchlo postupujúcou osteoartritídou bedra, keďže títo pacienti môžu mať slabšiu reakciu na diacereín. Zdôraznilo sa, že predloženými štúdiami sa nepreukázal vplyv diacereínu na zmenu štruktúry chrupavky pri osteoartritíde a dlhodobú účinnosť. Na základe troch štúdií sa však potvrdil premostovací účinok. Ako už bolo uvedené, mohol sa zistiť vplyv na ušetrenie paracetamolu (v ôsmich skúšaniach) a vplyv na ušetrenie liekov NSAID (v jednom skúšaní), ale na potvrdenie dôkazu je potrebný ďalší výskum.

Pokiaľ ide o bezpečnostný profil diacereínu, poznamenalo sa, že najčastejšie hlásené udalosti pri použití diacereínu v schválenom dávkovaní (100 mg/deň) v klinických skúšaniach boli riedka stolica a hnačka

vrátane závažnej hnačky. Poznamenalo sa tiež, že hnačka indukovaná diacereínom sa vo väčšine prípadov začala krátko po začatí liečby a zdá sa, že po ukončení liečby prestala. Boli hlásené pečňové reakcie vrátane symptomatického akútneho poškodenia pečene a jedného smrteľného prípadu fulminantnej hepatitídy. Na minimalizovanie týchto rizík bolo navrhnutých niekoľko opatrení. Tieto opatrenia zahŕňali odporúčanie na zníženie dávkovania na začiatku liečby a nové opatrenia, ako je napríklad kontraindikácia u pacientov s ochorením pečene, dôrazné odporúčanie, aby pacienti prestali liek užívať ihneď ako sa vyskytne hnačka a obmedzenie používania u pacientov vo veku 65 rokov a starších. Vzhľadom na gastrointestinálne riziko a potenciálne riziko pečňových reakcií výbor PRAC zvažoval obmedzenie predpisovania na špecialistov, ktorí majú skúsenosti s liečbou osteoartritídy.

Pokiaľ ide o dávkovanie, odporúča sa začať liečbu polovičnou dávkou, ako je odporúčaná denná dávka, t. j. jednou kapsulou diacereínu 50 mg denne, keďže niektorí pacienti môžu mať počas prvých týždňov liečby riedku stolicu alebo hnačku pri užívaní dvoch kapsúl denne. Väčšina prípadov prechodnej hnačky je hlásená v prvých 2 až 4 týždňoch a zdá sa, že laxatívne vlastnosti diacereínu závisia od dávky. Poznamenalo sa, že u pacientov liečených dávkou 50 mg/deň sa preukázali priaznivé výsledky pre základné kritérium, posúdenie bolesti pri pohybe na analogickej vizuálnej stupnici (VAS). V porovnávej štúdií účinnosti a znášateľnosti dvoch liečob diacereínom (zvyčajnej liečby (50 mg dvakrát denne)) počas troch mesiacov v porovnaní s progresívnou liečbou (50 mg jedenkrát denne počas jedného mesiaca, následne 50 mg dvakrát denne počas 2 mesiacov) sa pomer pacientov, u ktorých sa objavila hnačka, znížil o približne 10 % v skupine liečenej dávkou 50 mg jedenkrát denne s následnou dávkou 50 mg dvakrát denne v porovnaní so skupinou bez titrácie.

Výbor PRAC usúdil, že je dôležité, aby pacienti prestali užívať diacereín ihneď ako sa vyskytne hnačka, aby sa predišlo komplikáciám spojeným s hnačkou, ako je napríklad dehydratácia a hypokalémia. Za potrebné sa tiež považovali upozornenia pre pacientov, ktorí súbežne užívajú diuretiká, srdcové glykozidy alebo laxatíva. Dospelo sa tiež k záveru, že diacereín sa už nemá odporúčať u pacientov vo veku 65 rokov a starších, keďže táto populácia pacientov je náchylnejšia na komplikácie spojené s hnačkou. Uznáva sa, že osteoartritída bedrového kĺbu a kolena sa pozoruje častejšie u staršej populácie. Diacereín je preto stále v prípade niektorých pacientov príslušnou možnosťou na symptomatickú liečbu osteoartritídy bedrového kĺbu a kolena. Odporúča sa však opatrnosť a v prípade výskytu hnačky sa musí liečba u pacientov zastaviť.

Pokiaľ ide o potenciálne riziko pečňových reakcií, bolo hlásených niekoľko prípadov pečňových udalostí vrátane závažných pečňových reakcií a jedného smrteľného prípadu hepatitídy. Výbor PRAC dospel k názoru, že diacereín má byť kontraindikovaný u pacientov s aktuálnym a/alebo predchádzajúcim ochorením pečene a že pacient má byť pred začatím liečby vyšetrený na hlavné príčiny aktívneho ochorenia pečene. Informácie o výrobku majú odzrkadľovať odporúčanie na sledovanie príznakov poškodenia pečene a keď sa diacereín používa súbežne s ďalšími liekmi súvisiacimi s poškodením pečene, je potrebná obozretnosť. Pacientov treba informovať, aby počas liečby diacereínom obmedzili príjem alkoholu. Ak je hladina pečňových enzýmov zvýšená alebo ak sa zistia podozrivé príznaky alebo symptómy poškodenia pečene, liečba diacereínom sa má zastaviť. Na zabezpečenie primeraného skríningu pacientov na začiatku liečby výbor PRAC tiež odporučil, aby liečbu diacereínom začínali iba špecialisti, ktorí majú skúsenosti s liečbou osteoartritídy.

Výbor PRAC okrem toho usúdil, že každý rok majú byť predložené správy o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR). Ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizík v rámci plánu riadenia rizík sa nepovažovali za nevyhnutné.

Celkový pomer prínosu a rizika

Na základe celkových dostupných údajov o bezpečnosti a účinnosti diacereínu a vzhľadom na všetky opatrenia na minimalizovanie rizík navrhnuté počas posudzovania a postupu opätovného preskúmania výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce diacereín ostáva priaznivý pre symptomatickú liečbu osteoartritídy a podlieha zmenám v informáciách o výrobku a stanoveným podmienkam.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal do úvahy postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov dohľadu nad liekmi pre lieky obsahujúce diacereín,
- výbor preskúmal všetky dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti liekov obsahujúcich diacereín, najmä údaje týkajúce sa rizika hepatotoxicity, gastrointestinálnych porúch a kožných reakcií, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústneho vysvetlenia,
- výbor PRAC vzal do úvahy odôvodnenie opätovného preskúmania, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústneho vysvetlenia,
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje podporujúce použitie diacereínu preukázali mierny, ale štatisticky významný účinok pri liečbe osteoartritídy kolena a bedra s oneskoreným účinkom. Liečba diacereínom sa však neodporúča u pacientov s rýchlo postupujúcou osteoartrítidou bedra, keďže títo pacienti môžu mať slabšiu reakciu na diacereín,
- výbor PRAC usúdil, že dostupné údaje z predklinických štúdií, klinické skúšania, spontánne prípadové hlásenia po uvedení na trh a publikovaná literatúra preukazujú, že používanie liekov obsahujúcich diacereín súvisí s výhradami týkajúcimi sa bezpečnosti, ako sú napríklad časté prípady závažnej hnačky a prípady potenciálne závažnej hepatotoxicity; riziko kožných reakcií sa nemohlo vylúčiť,
- výbor PRAC usúdil, že na minimalizovanie týchto rizík sa má zaviesť niekoľko nových opatrení. Tieto opatrenia zahŕňali odporúčanie začať liečbu polovičnou dávkou, ako je normálna denná dávka, kontraindikáciu u pacientov s predchádzajúcim a/alebo aktuálnym ochorením pečene a jasné odporúčanie pre pacientov, aby prestali liek užívať ihneď ako sa vyskytne hnačka. Diacereín sa okrem toho už neodporúča pre pacientov vo veku 65 rokov a starších. Vzhľadom na gastrointestinálne riziko a potenciálne riziko pečňových reakcií výbor PRAC považoval za potrebné obmedziť predpisovanie na špecialistov, ktorí majú skúsenosti s liečbou osteoartritídy. Považovalo sa za potrebné uviesť informáciu o každom riziku v súhrne charakteristických vlastností lieku,
- výbor PRAC dospel k záveru, že riziko závažnej hnačky súvisiacej s používaním liekov obsahujúcich diacereín a výskyt potenciálne závažných pečňových reakcií by mohli zmierniť vyššie uvedené opatrenia na minimalizovanie rizík, ktoré budú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku a primerane sledované spolu s každoročným predkladaním správ PSUR.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce diacereín uvedené v prílohe I ostáva priaznivý a podlieha zmenám v informáciách o výrobku a podmienkam uvedeným v prílohe IV.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala záverečné odporúčanie výboru PRAC zo 6. marca 2014 a revidované záverečné odporúčanie výboru PRAC a súhlasila s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania. Koordinačná skupina CMDh však usúdila, že v súhrne charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľa sú potrebné určité zmeny, ktoré budú lepšie odzrkadľovať odporúčania PRAC a napravia malé nejasnosti. Výbor PRAC odporučil, aby sa lieky obsahujúce diacereín nepoužívali u pacientov starších ako 65 rokov, ale nepovažoval to za kontraindikáciu. Koordinačná skupina CMDh preto usúdila, že existujúca informácia o odporúčanej dávke v tejto populácii pacientov sa nemá vypustiť z časti 4.2 v súhrne charakteristických vlastností lieku a z časti 3 v písomnej informácii pre používateľa.

Koordinačná skupina CMDh tiež súhlasila s výborom PRAC, že správy PSUR sa majú predkladať každý rok. Schválený nový dátum zablokovania údajov (DLP) 31. december 2014 pre všetky lieky obsahujúce diacereín bude uvedený v zozname referenčných dátumov Únie (zozname EURD).

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie revidované záverečné odporúčanie výboru PRAC z 10. júla 2014 podľa článku 107 písm. k ods. 1 a 2 smernice 2001/83/ES a dospela k stanovisku v súvislosti so zmenou v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce diacereín, pričom zmeny v informáciách o lieku sú uvedené v prílohe III a podliehajú podmienke uvedenej v prílohe IV.