

Nota Técnica 101159

Data de conclusão: 18/10/2022 17:14:06

Paciente

Idade: 55 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Vicente do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santiago

Tecnologia 101159

CID: M17.0 - Gonartrose primária bilateral

Diagnóstico: Gonartrose (artrose do Joelho)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: DIACEREÍNA

Via de administração: VO

Posologia: 50 mg, 1 comprimido por dia. Uso contínuo. 30 unidades por mês.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: DIACEREÍNA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento farmacológico da dor, cirurgia e tratamento não farmacológico com equipe multidisciplinar (nutrição, fisioterapia).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: DIACEREÍNA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: DIACEREÍNA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: DIACEREÍNA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A diacereína, também chamada de diacetilreína, é um medicamento de ação lenta da classe da antraquinona, que atua bloqueando as ações da interleucina-1 beta, uma proteína envolvida em processos inflamatórios (5). Juntamente com outros agentes como sulfato de glucosamina (GS), sulfato de condroitina (CS), abacate soja insaponificável (ASU) e ácido hialurônico (HA), foi proposta no tratamento sintomático da osteoartrose e portanto é classificada como uma SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs for OA, “medicamentos sintomáticos de ação lenta para osteoartrose”) (6).

Revisão sistemática realizada pelo grupo Cochrane, publicada em 2014, avaliou os efeitos da diacereína na osteoartrose (7). Foram incluídos ensaios clínicos randomizados ou quase randomizados, controlados, que compararam a diacereína com placebo ou outra intervenção farmacológica ativa em participantes com OA, e a busca incluiu estudos publicados até março de 2013. No total, foram incluídos 10 ensaios, totalizando 2.210 participantes.

Evidências de baixa qualidade de seis ensaios (1.283 participantes) indicam que a diacereína tem um pequeno efeito benéfico na dor geral (medida em uma escala visual analógica de 100 mm) em três a 36 meses (diferença média de -8,65, intervalo de confiança de 95% de -15,62 a -1,68), o que é equivalente a uma redução de 9% da dor no grupo de diacereína (IC de 95% -16% a -2%) em comparação com o grupo de placebo.

Evidências de baixa qualidade de dois ensaios (616 participantes) sobre a redução do estreitamento do espaço articular (uma diminuição maior que 0,50 mm) no joelho ou quadril favoreceu a diacereína em relação ao placebo (razão de risco (RR) 0,85, IC95% 0,72 a 0,99), com uma diferença de risco absoluto de -6% (IC 95% -15% a 2%). A análise da articulação do joelho sozinha (1 estudo, 170 participantes) não atingiu significância estatística (RR 0,94, IC 95% 0,51-1,74).

Nenhuma diferença estatisticamente significativa na função física (4 estudos, 1006 participantes) foi observada entre os grupos de diacereína e placebo. Como conclusões gerais, os autores descreveram que a força das evidências para resultados de eficácia foi de baixa a moderada, e que o benefício sintomático fornecido pela diacereína em termos de redução da dor é mínimo, de impacto clínico questionável. O pequeno benefício derivado em termos de estreitamento do espaço articular é de relevância clínica questionável e foi observado apenas para OA do quadril.

Após a publicação da revisão acima descrita foram identificados na literatura mais dois ensaios clínicos sobre o fármaco e uma nova revisão sistemática com análise em rede. O ECR DISSCO avaliou diacereína versus celecoxibe nos sintomas da osteoartrite do joelho, randomizando 380 pacientes para uma das duas intervenções; nas análises por intenção de tratar e por protocolo, diacereína foi considerada como não-inferior à celecoxibe para os desfechos de dor (8). Outro ensaio clínico randomizado avaliou glucosamina mais diacereína versus monoterapia de glucosamina, e não encontrou diferença estatisticamente significativa em nenhum dos desfechos analisados (9).

A revisão sistemática incluiu um total de 31 estudos, sendo 8 sobre diacereína; 5 estudos tiveram como comparadores placebo, dois estudos AINEs e um estudo comparou diacereína a AINEs e placebo (10). Na análise de evidência direta, os efeitos combinados de diacereína versus placebo de três estudos (n = 103 vs. 98) encontraram diferença média de -2,23 (IC

95%: -2,82 a -1,64) na Escala Visual Analógica de dor. O efeito da diacereína versus AINEs não foi estatisticamente diferente. Como conclusões finais, os autores sugerem que a diacereína e a glucosamina são igualmente eficazes para o alívio dos sintomas na OA do joelho, mas que a primeira tem mais efeitos colaterais. Cabe considerar que foram incluídos nessa análise diversos estudos sujeitos à vieses, e que o benefício clínico das diferenças encontradas para escores de dor não está claro.

Quanto à segurança do fármaco, a revisão Cochrane demonstrou ocorrência de mais eventos adversos no grupo de diacereína em comparação com o grupo de placebo após dois a 36 meses, principalmente diarreia (RR 3,52, IC 95% 2,42 a 5,11), com um aumento de risco absoluto de 24% (IC 95% 12% a 35%). Também no estudo DISSCO (8) número de pacientes com eventos adversos relacionados ao tratamento foi maior no grupo de diacereína (n = 49; 26,3%) do que no grupo de celecoxibe (n = 33, 17,4%), e este achado foi principalmente devido a um aumento na diarreia no primeiro (10,2% vs 3,7%).

A diacereína é produzida pela TRB Pharma, sob nome comercial Astrodar. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em outubro de 2022 e com os dados de prescrição anexados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual de tratamento.

Não foram encontradas avaliações de custo-efetividade da terapia pleiteada, seja para o cenário brasileiro ou em outros contextos. O NICE suspendeu sua avaliação sobre o fármaco (11), e as diretrizes de cuidado de osteoartrose não citam a intervenção (12).

A diacereína esteve incluída em uma iniciativa de desinvestimento (suspensão de cobertura / financiamento público; “desincorporação” de tecnologia) conduzida na Argentina em abril de 2016; foram suspensas as coberturas para um total de 159 fármacos, incluindo diversos SYSADOAs, devido à evidência insuficiente de benefício clínico significativo (13).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: benefício marginal no controle da dor em relação ao placebo; impacto clínico incerto na funcionalidade das articulações.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: DIACEREÍNA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A evidência disponível para o produto pleiteado pela parte autora é heterogênea, e estima-se benefício nulo ou de muito pequena magnitude, com impacto clínico incerto.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Devezza LA. Management of knee osteoarthritis. In: Hunter D, Curtis MR, editors.
2. Doherty M. Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis. In: Hunter D, Curtis MR, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.

3. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, Ferraz MB. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):594-7. PMID: 14994410.
4. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS, Maciel FMB, Honda E. Projeto Diretrizes – Osteoartrite (artrose): Tratamento. Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2003. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/077.pdf
5. Yaron, M et al. “Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rehin in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures.” *Osteoarthritis and cartilage* vol. 7,3 (1999): 272-80. doi:10.1053/joca.1998.0201
6. Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64:669-681.
7. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moça Trevisani V. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD005117. DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub3. Accessed 07 December 2021.
8. Pelletier, Jean-Pierre et al. “An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis.” *Rheumatology (Oxford, England)* vol. 59,12 (2020): 3858-3868. doi:10.1093/rheumatology/keaa072
9. Kongtharvonskul, Jatupon et al. “Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: a double-blind, parallel randomized clinical trial.” *Arthritis research & therapy* vol. 18,1 233. 12 Oct. 2016, doi:10.1186/s13075-016-1124-9
10. Kongtharvonskul, Jatupon et al. “Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis.” *European journal of medical research* vol. 20,1 24. 13 Mar. 2015, doi:10.1186/s40001-015-0115-7
11. NICE. Osteoarthritis - diacerein. [ID332] In development [GID-TAG250]. Suspended. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag250>
12. NICE. Osteoarthritis: care and management Clinical guideline [CG177] Published: 12 February 2014 Last updated: 11 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg177>
13. Urtasun, Martín A et al. “Reducción de la cobertura social para los fármacos antiartrósicos sintomáticos de acción lenta: una iniciativa de desinversión en Argentina, 2015-2017” [Reduction of social coverage for symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: a disinvestment initiative in Argentina, 2015-2017]. *Salud colectiva* vol. 17 e3246. 6 Mar. 2021, doi:10.18294/sc.2021.3246

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme breve laudo médico, trata-se de paciente com artrose em ambos os joelhos. Pleiteia diacereína para o tratamento. Não há informação sobre tratamentos prévios realizados, tempo de doença ou outros detalhes sobre o diagnóstico.

A doença degenerativa articular, também conhecida como osteoartrose (OA), ou apenas artrose, é a principal causa de incapacidade em adultos. Pode ser definida como uma síndrome clínica que representa a via final comum das alterações bioquímicas, metabólicas e fisiológicas que ocorrem, de forma simultânea, na cartilagem hialina e no osso subcondral, comprometendo a articulação como um todo. É considerada uma doença degenerativa da cartilagem hialina. Os principais fatores de risco são idade, lesão articular prévia, obesidade, fatores genéticos, deformidades anatômicas e sexo feminino. A apresentação e o curso clínico são variáveis, porém usualmente se apresenta com dor articular e limitação para execução de movimentos (1,2). Em estudo realizado com a população de 16 anos, ou mais, em Minas Gerais, a prevalência de OA foi de 4,14%, sendo que os acometidos tinham idade média de 37 anos (3). O tratamento da OA de membros inferiores (joelho e tornozelos) envolve fortalecimento global da musculatura através de fisioterapia e realização de exercícios, com a devida proteção articular, perda de peso quando identificado sobrepeso, e manejo dos sintomas dolorosos. Para quadros leves, o uso de analgésicos tópicos está indicado e para aqueles com dor moderada a forte podem ser utilizados anti-inflamatórios não-esteroides, fármacos usados no tratamento de dor crônica e cirúrgica (1,2). De acordo com o Projeto Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia, para o tratamento da artrose, a terapia medicamentosa de primeira escolha é o paracetamol, em pacientes com manifestação leve ou moderada. Em pacientes que apresentam quadro inflamatório evidente, podem ser indicados antiinflamatórios como o ibuprofeno, prednisona e prednisolona, além de dexametasona, todos medicamentos disponíveis na rede pública (4).