

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

На 27 март 2015 г. Vale Pharmaceuticals подава в Обединеното кралство заявление по децентрализираната процедура (ДЦП) за фиксирана дозова комбинация на парацетамол 500 mg и ибупрофен 150 mg.

Референтната държава членка (RMS) е Обединеното кралство, а заинтересованите държави членки (CMS) са Австрия (AT), Германия (DE), Хърватия (HR), Ирландия (IE), Люксембург (LU), Франция (FR), Белгия (BE), Нидерландия (NL), Португалия (PT) и Испания (ES).

Децентрализираните процедури UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC и UK/H/6176/001/DC започват на 23 юли 2015 г. Важни въпроси за ефикасността и безопасността, повдигнати от редица CMS, остават нерешени и се считат за потенциален сериозен риск за общественото здраве; поради това процедурите са отнесени до Координационната група по процедурите за взаимно признаване и за децентрализираните процедури – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh) съгласно член 29, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО. Тъй като CMDh не постигна съгласие, процедурата е отнесена до CHMP.

Поради това на 21 октомври 2016 г. референтната държава членка Обединеното кралство започва сезиране съгласно член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО, тъй като се счита, че тези въпроси представляват потенциален сериозен риск за общественото здраве.

Основните въпроси са основанията за сезирането на CHMP, които са: обосновката за фиксираната комбинация не се счита за оправдана, допълнителната полза от тази нова фиксирана дозова комбинация в сравнение с монокомпонентите не е доказана и не е демонстриран приемлив профил на безопасност на новата фиксирана дозова комбинация.

Клинична ефикасност

Заявителят представи следните основни проучвания в подкрепа на заявлението за разрешаване за употреба.

Проучването AFT-MX-1 е фаза III основно проучване с проспективно, паралелно-групово, двойно-сляпо сравнение на аналгетичния ефект на комбинация от парацетамол и ибупрофен, парацетамол самостоятелно или ибупрофен самостоятелно при пациенти с постоперативна болка. Целта е да се сравнят аналгетичните ефекти и безопасността на комбинацията парацетамол и ибупрофен спрямо парацетамол самостоятелно или ибупрофен самостоятелно при възрастни с постоперативна болка. Резултатите сочат, че комбинацията на парацетамол и ибупрофен има по-голям аналгетичен ефект, отколкото същата доза ибупрофен самостоятелно. Основната цел показва, че комбинацията има статистическо превъзходство спрямо отделните активни вещества. Вторичните анализи показват или липса на разлика, или са в полза на комбинацията.

Проучването AFT-MX-3 е проучване доза-отговор и двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано, паралелно-групово сравнение на ефектите на различни дозови комбинации на парацетамол и ибупрофен и плацебо при участници с болка след изваждане на 2–4 трети молара. Целта е да се сравнят коригираните спрямо времето суми на разликите в интензивността на болката (SPID) от изходно ниво на резултатите от визуалната аналогова скала (VAS) за интензивност на болката до 24 часа след първата доза на лекарството по проучването в четирите групи на лечение, за да се определи видът на връзката доза-отговор. Резултатите сочат, че средната стойност на коригираните спрямо времето SPID в групата на плацебо (средна стойност 6,63, CO=19,79) е значително по-ниска, отколкото тази в групата на комбинация с ¼ доза (средна стойност=19,25, CO=19,99), в групата на комбинация с ½ доза (средна

стойност=20,44, стандартно отклонение (CO=20,78) или в групата на комбинация с пълна доза (средна стойност=20,12, CO=18,01). Всички активни вещества в проучването показват статистическо превъзходство спрямо плацебо. Всички те изглеждат числено сходни; въпреки това не е извършено формално сравнение на активните вещества.

Проучването AFT-MX-4 е фаза II изследователско проучване с двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно-групово сравнение на ефектите на комбинация на парацетамол и ибупрофен с ниска доза парацетамол и висока доза ибупрофен при пациенти с болка поради остеоартрит на коляното, и с 12-месечно отворено удължаване. Целта е да се сравни аналгетичната ефикасност и клиничната безопасност на комбинацията (парацетамол 500 mg и ибупрофен 150 mg) с другите 3 групи на лечение (парацетамол 500 mg; ниска доза ибупрофен 150 mg; висока доза ибупрофен 300 mg) при пациенти с болезнен остеоартрит на коляното. Това фаза II изследователско проучване показва, че комбинацията е ефективна при остеоартритна болка.

Проучването AFT-MX-6E е фаза III изпитване на друг модел на остра болка (артроскопия). Това проучване е проучване на остра болка при лека до умерена болка, тъй като артроскопията е незначителна хирургична процедура, която води до слаба болка за известно време и всъщност, както се обсъжда по-долу, болката бързо отшумява. Това фаза III проучване е планирано като проспективно, паралелно-групово, двойно-сляпо, плацебо сравнение на клиничната ефикасност и безопасност на фиксирана дозова комбинация (2 таблетки, всяка таблетка съдържа 500 mg парацетамол и 150 mg ибупрофен) спрямо нейните отделни компоненти (или 1000 mg парацетамол, или 300 mg ибупрофен) и спрямо плацебо при 300 пациенти, страдащи от умерена до силна болка поради хирургична интервенция на коляното след артроскопия.

Проучването AFT-MX6 е друго фаза III, плацебо-контролирано, проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, с паралелен дизайн изпитване с проследяване на безопасността в ден 30. Подходящи за това проучване са участници от мъжки и женски пол на възраст 18 и 60 години, които претърпяват хирургично отстраняване на поне два пречещи на растежа на други зъби трети молара. Първичната крайна точка за ефикасност е коригираната спрямо времето сума на разликите в интензивността на болката от изходно ниво до 48-часов период. За оценка на интермитентните липсващи стойности се използва линейна интерполация. При анализа на първичната крайна точка се взема предвид използването на спасително лекарство чрез пренасяне на оценката на болката по VAS преди приема на спасително лекарство. Резултатите показват, че комбинацията осигурява значително по-голямо облекчение на болката, отколкото който и да е от монокомпонентите ($p < 0,001$). Средното време до осезаемо облекчаване на болката е значително по-малко за комбинацията, отколкото за ибупрофен и плацебо ($p < 0,05$), и незначително по-малко за сравнението с парацетамол.

Членовете на CHMP изразяват някои опасения относно това, че демонстрираното превъзходство се ограничава до един модел на постоперативна болка (вадене на молар), че друго основно проучване не успя да демонстрира превъзходството на връзката при друг модел на болка (артроскопия) и че няма налични доказателства за превъзходство при лечение на лека болка. Ползите от относително малкото количество ибупрофен не се демонстрират надеждно и за умерена болка.

CHMP взе предвид опасенията на тези членове, но се съгласява, че като цяло се демонстрира ефикасността на комбинацията при краткотрайна употреба от 3 дни.

Клинична безопасност

Парацетамол и ибупрофен са две аналгетични вещества с дълга хронология на клинична употреба, като и двете са показали, че са безопасни и се понасят добре при максималните препоръчителни дневни дози. Дозовите концентрации, използвани в предложената фиксирана

комбинация, са в границите на препоръчителния дозов диапазон, особено по отношение на дозата ибупрофен.

Клиничните изпитвания с фиксираната дозова комбинация също така не показват никакви други нежелани ефекти, освен тези, които са известни за парацетамол самостоятелно или ибупрофен самостоятелно. Заявителят отбелязва също, че докладите за ПАДБ, които обхващат над 89 милиона таблетки пазарна употреба, не предполагат никакви допълнителни или неочаквани рискове. ПАДБ безспорно обхващат различни възрастови диапазони и употреби въз основа на реален пазарен опит. Поради това рискът от продължителна употреба на фиксираната дозова комбинация и парацетамол или ибупрофен самостоятелно трябва да е с подобен профил на риск/полза.

Освен това едно проучване на популация, обхващаща 1,2 милиона пациенти, чиято цел е да оцени и сравни риска от специфични резултати за безопасността при пациенти, на които е предписан едновременно прием на ибупрофен и парацетамол, с този при пациенти, на които е предписан самостоятелен прием на ибупрофен или парацетамол, заключи, че изследваният известен риск от резултати за безопасността не е променен от едновременната употреба на ибупрофен и парацетамол в сравнение със самостоятелните монокомпоненти. Оценените резултати за безопасността са събития в горната част на стомашно-чревния тракт, инфаркт на миокарда, инсулт, бъбречна недостатъчност (без хронична), конгестивна сърдечна недостатъчност, преднамерено или случайно предозиране, суицидно поведение и смъртност. В заключение, изследваните резултати за безопасността са непротиворечиви при едновременната употреба на ибупрофен и парацетамол в сравнение с парацетамол или ибупрофен самостоятелно.

Важните рискове за безопасността, свързани с продължителна употреба на парацетамол и ибупрофен, са известни и включват хепатотоксичност, образуване на пептична язва и кървене в стомашно-чревния тракт, нефротоксичност, сърдечни, сърдечносъдови и мозъчносъдови ефекти. Заявителят е представил подробен преглед на данните за безопасност както от представените проучвания, така и от общо обобщено проучване на данни, включващи експозицията на комбинацията при пациенти в старческа възраст. Заявителят представи стратегия за търсене в литературата. Въз основа на клиничните данни, представени от заявителя, не са идентифицирани нови рискове за безопасността. Случаите на нежелани събития са такива, каквито се очакват, и най-често са свързани със стомашно-чревния тракт. По-голямо значение има фактът, че това не е в противоречие с постмаркетинговия опит от употребата на тази комбинация както в света, така и в държавите от ЕС. CHMP поиска, в частност, за специалните популации на пациенти с чернодробни и бъбречни увреждания предупрежденията, свързани с употребата на парацетамол, да се съгласуват с предупрежденията, присъстващи в продуктовата информация на монокомпонентите, с цел осигуряване на пълнота на информацията за безопасност.

По време на обсъждането членовете на CHMP изразиха различни мнения, които се базират главно на възможността за увеличени рискове от редки, но сериозни нежелани събития поради свръхлечение, несигурност при някои популации на лечение, за това, че очакваните ползи не се считат за достатъчни за приемане на тези увеличени рискове и за това, че няма предоставени доказателства в подкрепа на нуждата от този продукт или неговата употреба като първа линия на лечение. CHMP взе предвид тези коментари.

CHMP взе предвид тези коментари и счита, че с внасянето на допълнителните промени в продуктовата информация за ограничение на употребата максимум до 3 дни и на допълнителните данни, предоставени за специални популации, в това число за пациентите в старческа възраст, общата безопасност на тази фиксирана дозова комбинация е приемлива за показанието краткотрайно симптоматично лечение на лека до умерена болка.

Обосновка за използването на съотношението на дозите във фиксираната комбинация

Заявителят представи на CHMP обосновката за нуждата от фиксирана дозова комбинация при краткотрайно лечение на остра болка.

Първо, двете активни вещества в тази фиксирана дозова комбинация се подкрепят от обширни публикувани и регулаторни доказателства и хронология на ефикасността и безопасността.

Второ, съотношението на парацетамол към ибупрофен (3,3:1) е от първостепенна важност, тъй като е налице явен добавъчен ефект и в двата модела на остра и хронична болка, който се губи при намаляване на съотношението. Ибупрофен е най-безопасен от НСПВС и поради това е оптималният избор.

Трето, има медицинска нужда от нова фиксирана дозова аналгетична комбинация, която не съдържа опиоиден компонент, за облекчаване на остра болка. Отбелязва се, че в ЕС се наблюдава значително използване на опиоидни комбинации. Многобройни доклади показват, че добавянето на кодеин към често използвани неопиоидни аналгетици осигурява допълнително облекчаване на болката за сметка на поносимостта, което компрометира съотношението полза/риск. Освен това при тази комбинация на вещества няма взаимодействие между техните индивидуални метаболитни пътища и те действат и чрез различни фармакологични пътища.

И накрая, по отношение на безопасността, има данни в подкрепа на изключването на някакви допълнителни нежелани ефекти върху стомашни ерозии и кървене, когато парацетамол се добавя към ибупрофен в съотношението 3,3:1, и осигуряването от фиксираната дозова комбинация ефикасност спрямо всеки един от отделните компоненти не показва някаква намалена поносимост/безопасност.

Фиксираната дозова комбинация предотвратява нуждата от преминаване към опиоди с всичките им последици по отношение на рисковете за безопасност и пристрастяване. Това е важно, тъй като е налице нарастващо безпокойство по отношение на проблеми с безопасността, свързани с такива опиоди като кодеин, когато се използват като добавка към парацетамол. Следователно предложената комбинация предлага алтернативен терапевтичен вариант вместо подобни базиращи се на опиоид комбинации. Трябва да се отбележи, че търсеното показание е за краткотрайна (3 дни) експозиция.

CHMP приема, че изложената от заявителя нужда от фиксираната дозова комбинация за краткотрайно лечение на остра болка е приемлива поради редица причини.

Управление на риска

Този лекарствен продукт вече е разрешен като лекарство, отпускано само по лекарско предписание, по време на първия и втория етапи на децентрализираната процедура в много държави от ЕС.

Всички рискове, свързани с продължителна употреба, са идентифицирани като опасения за безопасността в настоящия план за управление на риска. Тези рискове са добре известни и се контролират от рутинни практики за проследяване на лекарствената безопасност, които CHMP е одобрил.

Краткотрайната употреба (максимум 3 дни) на тази фиксирана дозова комбинация е препоръчана от CHMP и одобрена от заявителя. Съответно в продуктовата информация са предоставени инструкции в точката за дозировка, както и предупреждения за продължителността на употреба.

Заявителят отбелязва, че продължителна употреба, която надхвърля препоръчителния тридневен период, може да се прилага само по преценката и под внимателното наблюдение на здравен специалист, който трябва да гарантира обоснованото и отговорното използване на лекарството и да вземе предвид ползите спрямо рисковете, както и да прегледа пациента, за да оцени ефекта,

нежеланите лекарствени реакции и необходимостта от продължаване на употребата. Тъй като се препоръчва предложената фиксирана дозова комбинация да не се използва за повече от 3 дни, възможността за продължителна употреба е много намалена. Обширният постмаркетингов опит в държави извън ЕС показва, че е малко вероятно да се осъществи възможността за продължителна употреба. Поради това потенциалът фактически не влияе върху съотношението полза/риск на лекарствения продукт.

Мярката за свеждане до минимум на допълнителния риск при употреба на лекарството без наблюдението на медицински специалист би могла да е ограничение на размера на опаковката, така че да не превишава максималната дневна препоръчителна доза от 3000/900 mg парацетамол/ибупрофен (6 таблетки) за максимална продължителност от три дни.

Представен е план за управление на риска в съответствие с горното.

Оценка на съотношението полза/риск

Парацетамол и ибупрофен са две аналгетични вещества с дълга хронология на клинична употреба, като и двете са показали, че са безопасни и се понасят добре при максималните препоръчителни дневни дози. Дозовите концентрации, използвани в предложената фиксирана комбинация, са в границите на препоръчителния дозов диапазон, особено по отношение на дозата ибупрофен.

По време на процеса на преразглеждане превъзхождащата ефикасност на фиксираната дозова комбинация е сравнени с всеки монокомпонент. Данните, получени в проучването AFT-MX-1, се подкрепят от голямото фаза III проучване на ефикасността AFT-MX-6. Резултатите от AFT-MX-6 не противоречат на тези от AFT-MX-1, което всъщност допълнително подкрепя валидността на резултатите от AFT-MX-1. Въпреки несистемното съобщаване на болка в оценките по VAS, времетраенето на болката, по време на което участниците оценяват своята болка, е подобно в групите, което позволява стандартизирано сравнение.

По отношение на безопасността на тази фиксирана дозова комбинация, след оценката на данните от клиничните изпитвания, както и на ПАДБ и на обширното търсене в публикувана литература, заключението е, че се очакват известни резултати за безопасността при едновременна употреба на ибупрофен и парацетамол в сравнение със самостоятелното използване на монокомпонентите. Оценените резултати за безопасността са събития в горната част на стомашно-чревния тракт, инфаркт на миокарда, инсулт, бъбречна недостатъчност (без хронична), конгестивна сърдечна недостатъчност, преднамерено или случайно предозиране, суицидно поведение и смъртност. При сравнение на повечето резултати за безопасността при потребители в миналото, настоящите потребители, които използват едновременно парацетамол и ибупрофен, имат сходни резултати с настоящите потребители на ибупрофен самостоятелно и парацетамол самостоятелно. В заключение, известният риск на изследваните резултати за безопасността не изглежда променен от едновременна употреба на ибупрофен и парацетамол в сравнение с парацетамол или ибупрофен самостоятелно.

CHMP оцени наличните данни и допълнителните потвърждаващи данни от литературата, които подкрепят използването на тази комбинация за краткотрайно лечение на болка. Данните като цяло показват, че използването на комбинацията от парацетамол и ибупрофен в дадените дози е безопасно и ефективно за предназначения показание, продължителност на употреба и популация, в това число за пациенти в старческа възраст. По-специално, комбинацията не крие рискове от пристрастяване и злоупотреба с опиоиди. При липса на тази фиксирана дозова комбинация спасителното облекчаване на болката води до използване на опиоиди. Използването на фиксираната комбинация ще даде време и на пациентите, и на лекарите, преди да използват съдържащ опиоид продукт.

CHMP също препоръчва краткотрайното използване (максимум за 3 дни) на тази фиксирана дозова комбинация. В продуктова информация са предоставени инструкции в точката за дозировка, както и предупреждения за продължителността на употреба.

Общ баланс полза/риск

Вземайки предвид всички данни, представени от заявителя, CHMP счита, че балансът полза/риск е демонстриран по подходящ начин. CHMP изразява становището, че балансът полза/риск на Парацетамол/ибупрофен 500 mg/150 mg филмирани таблетки и свързаните имена на фиксираната дозова комбинация се счита за благоприятен, когато се използват в съответствие с условията на продуктова информация.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда уведомлението за процедурата по сезиране, иницирана от Обединеното кралство съгласно член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО, въз основа на това, че Франция, Германия, Испания и Нидерландия считат, че издаването на разрешение за употреба ще представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве.
- Комитетът разглежда всички данни, представени от заявителя в подкрепа на ефикасността на Парацетамол/ибупрофен 500 mg/150 mg филмирани таблетки и свързаните имена на фиксираната дозова комбинация за краткотрайно симптоматично лечение на лека до умерена болка.
- Комитетът изразява становището, че всички налични данни подкрепят ефикасността на Парацетамол/ибупрофен 500 mg/150 mg филмирани таблетки и свързаните имена на фиксираната дозова комбинация за краткотрайно симптоматично лечение на лека до умерена болка.
- Комитетът изразява също становището, че в предложената продуктова информация и актуализирания план за управление на риска е включена подходяща информация за свеждане до минимум на всеки риск от употреба извън препоръчителната продължителност на използване от максимум 3 дни. Освен това информацията за безопасност за специалните популации, в това число пациенти в старческа възраст, пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане, е подсилена, за да отрази предупрежденията, свързани с използването на монокомпонент.
- Комитетът заключи с мнозинство, че балансът полза/риск на този лекарствен продукт е благоприятен за краткотрайното симптоматично лечение на лека до умерена болка.

Вземайки предвид гореизложеното, CHMP препоръчва с мнозинство да се издаде разрешение за употреба, за което кратката характеристика на продукта, данните върху опаковката и листовката са променени според окончателната версия, одобрена по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в Приложение III за Парацетамол/ибупрофен 500 mg/150 mg филмирани таблетки и свързаните имена на фиксираната дозова комбинация. (Вж. Приложение I).