

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Společnost Vale Pharmaceuticals dne 27. března 2015 předložila Spojenému království žádost o decentralizovaný postup pro kombinovaný přípravek s fixní dávkou paracetamolu 500 mg a ibuprofenu 150 mg.

Referenčním členským státem je Spojené království a dotčenými členskými státy jsou Belgie (BE), Francie (FR), Chorvatsko (HR), Irsko (IE), Lucembursko (LU), Německo (DE), Nizozemsko (NL), Portugalsko (PT), Rakousko (AT) a Španělsko (ES).

Decentralizované postupy UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC a UK/H/6176/001/DC byly zahájeny dne 23. července 2015. Hlavní otázky týkající se účinnosti a bezpečnosti, které vzneslo několik dotčených členských států, zůstaly nevyřešeny a byly považovány za potenciálně závažné riziko pro veřejné zdraví, a proto byl postup postoupen Koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) podle čl. 29 odst. 1 směrnice 2001/83/ES. Vzhledem k tomu, že v rámci postupu skupiny CMDh nebylo dosaženo shody, byl postup předložen výboru CHMP.

Dne 21. října 2016 proto referenční členský stát, Spojené království, zahájil postup předložení věci k přezkoumání podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES, neboť tyto otázky byly považovány za potenciálně závažné riziko pro veřejné zdraví.

Hlavní nevyřešené otázky byly důvodem předložení záležitosti k přezkoumání výboru CHMP, přičemž šlo o to, že kombinace s fixní dávkou není považována za opodstatněnou, nebyl prokázán další přínos této nové kombinace s fixní dávkou oproti jednotlivým složkám a nebyl demonstrován přijatelný bezpečnostní profil této nové kombinace s fixní dávkou.

Klinická účinnost

Žadatel předložil následující hlavní studie na podporu žádosti o registraci.

Studie AFT-MX-1 byla hlavní studií fáze III, která se v rámci paralelních skupin zabývala prospektivním dvojitě zaslepeným porovnáním analgetického účinku kombinace paracetamolu a samotného ibuprofenu a samotného paracetamolu nebo samotného ibuprofenu u pacientů s pooperační bolestí. Jejím cílem bylo porovnat analgetické účinky a bezpečnost kombinovaného paracetamolu a ibuprofenu se samotným paracetamolem nebo samotným ibuprofenem u dospělých s pooperační bolestí. Z výsledků vyplývá, že kombinace paracetamolu a ibuprofenu měla větší analgetickou účinnost než stejná dávka samotného ibuprofenu. Z primárního cíle studie vyplývá, že kombinace byla statisticky účinnější než jednotlivé léčivé látky. Sekundární analýzy ukázaly buď nulový rozdíl, nebo rozdíl ve prospěch kombinace.

Studie AFT-MX-3 byla studií odpovědi na dávku a dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované porovnání v paralelních skupinách, které se týkalo účinků různých kombinovaných dávek paracetamolu a ibuprofenu a placebo u účastníků studie s bolestí po odstranění 2–4 zubů moudrosti. Jejím cílem bylo porovnat časově upravené souhrnné rozdíly v intenzitě bolesti (SPID) oproti výchozí hodnotě skóre intenzity bolesti podle vizuální analogové stupnice bolesti (VAS) v době až 24 hodin po první dávce zkoumaného přípravku v rámci čtyř léčebných skupin s cílem stanovit formu vztahu mezi dávkou a odpovědí. Výsledky ukázaly, že průměrné hodnoty časově upravených SPID v placebo skupině (průměr = 6,63, směrodatná odchylka (SD) = 19,79) jsou významně nižší než ve skupině s kombinovanou čtvrtinovou dávkou (průměr = 19,25, SD = 19,99), ve skupině s kombinovanou poloviční dávkou (průměr = 20,44, SD = 20,78) nebo ve skupině s plnou kombinovanou dávkou (průměr = 20,12, SD = 18,01). Studie prokázala, že všechny léčivé látky byly statisticky účinnější než placebo. Zdá se, že všechny hodnoty se vzájemně numericky podobají, nicméně nebylo provedeno žádné formální porovnání léčivých látek.

Studie AFT-MX-4 byla průzkumnou studií fáze II s dvojitě zaslepeným, randomizovaným porovnáním v paralelních skupinách, které se týkalo účinků paracetamolu a ibuprofenu kombinovaného s paracetamolem, nízké a vysoké dávky ibuprofenu u pacientů s bolestivou osteoartritidou kolena, po kterém následovala otevřená prodloužená fáze studie v délce 12 měsíců. Jejím cílem bylo porovnat analgetickou účinnost a klinickou bezpečnost kombinace (paracetamol 500 mg a ibuprofen 150 mg) s dalšími třemi léčebnými skupinami (paracetamol 500 mg, nízká dávka ibuprofenu 150 mg, vysoká dávka ibuprofenu 300 mg) u pacientů s bolestivou osteoartritidou kolena. Tato průzkumná studie fáze II ukázala, že při bolesti v souvislosti s osteoartrózou je tato kombinace účinná.

Studie AFT-MX-6E byla studií fáze III u jiného modelu akutní bolesti (artroskopie). Tato studie je studií akutní bolesti u mírné až středně závažné bolesti, protože artroskopie je drobný chirurgický zákrok, který má za následek mírnou přetrvávající bolest a ve skutečnosti, jak je popsáno níže, bolest rychle ustupuje. Tato studie fáze III byla navržena jako prospektivní, dvojitě zaslepená placebo srovnávací studie s paralelními skupinami, která zkoumala klinickou účinnost a bezpečnost kombinace s fixní dávkou (2 tablety, každá tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 150 mg ibuprofenu) oproti jejím jednotlivým složkám (buď 1 000 mg paracetamolu, nebo 300 mg ibuprofenu) a oproti placebo u 300 pacientů trpících středně závažnou až závažnou bolestí v důsledku post-artroskopické operace kolene.

Studie AFT-MX6 byla další placebem kontrolovanou, prospektivní, randomizovanou, dvojitě zaslepenou studií fáze III s paralelními skupinami a s následným sledováním bezpečnosti 30. den studie. Do studie byli zařazeni muži a ženy ve věku 18 až 60 let, kteří podstoupili chirurgické odstranění nejméně dvou zasažených zubů moudrosti. Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byl časově upravený součet rozdílů intenzity bolesti oproti výchozí hodnotě za dobu 48 hodin. Pro odhad intermitentních chybějících hodnot byla použita lineární interpolace. Spotřeba záchranných léčivých přípravků byla při analýze primárního cílového ukazatele zohledněna přenesením skóre bolesti podle VAS před podáním záchranných léčivých přípravků. Výsledky ukázaly, že kombinace poskytla významně větší úlevu od bolesti než jednotlivé složky ($p < 0,001$). Střední doba do dosažení znatelné úlevy od bolesti byla u kombinace významně kratší než u ibuprofenu a placebo ($p < 0,05$) a nebyla významná z hlediska srovnání s paracetamolem.

Členové výboru CHMP vyjádřili určité obavy v tom směru, že prokázaná vyšší účinnost se omezuje na jeden model pooperační bolesti (extrakce stoliček), že další hlavní studie neprokázala vyšší účinnost v souvislosti s jiným modelem bolesti (artroskopie) a že nejsou k dispozici žádné důkazy o vyšší účinnosti u léčby mírné bolesti. U mírné bolesti nebyly přínosy ani poměrně malého množství ibuprofenu spolehlivě prokázány.

Výbor CHMP vzal na vědomí obavy těchto členů, ale souhlasil s tím, že celkově byla prokázána účinnost kombinace v rámci krátkodobého užívání po dobu 3 dnů.

Klinická bezpečnost

Paracetamol a ibuprofen jsou dvě analgetické látky s dlouhou historií klinického používání a u obou byla při maximální doporučené denní dávce prokázána bezpečnost a dobrá snášenlivost. Síly dávek používané v navrhované kombinaci fixních dávek jsou v rozmezí doporučených dávek, a to zejména s ohledem na dávku ibuprofenu.

Klinické studie s kombinací fixních dávek rovněž nezjistily žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které jsou známy u samotného paracetamolu nebo samotného ibuprofenu). Žadatel uvedl, že pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR), které zahrnují více než 89 milionů tablet používaných na trhu, nenaznačují žádná další nebo neočekávaná rizika. Zprávy PSUR by na základě reálných tržních zkušeností nepochybně zahrnovaly široké spektrum věkových skupin a použití přípravků.

Proto by rizika dlouhodobého užívání kombinace fixních dávek a samotného paracetamolu nebo ibuprofenu měla mít podobný profil rizik a přínosů.

Ve studijní populaci, která zahrnovala 1,2 milionu pacientů, jejímž cílem bylo zhodnotit a porovnat riziko konkrétních výsledků ohledně bezpečnosti u pacientů, kterým byl současně předepsán ibuprofen a paracetamol, a u pacientů, kterým byl předepsán buď samotný ibuprofen, nebo paracetamol, se dospělo k závěru, že známé riziko zkoumaných výsledků bezpečnosti se nezdá být modifikováno souběžným užíváním ibuprofenu a paracetamolu ve srovnání se samostatným užíváním těchto látek. Hodnocené výsledky bezpečnosti zahrnovaly příhody v oblasti horního gastrointestinálního traktu, infarkt myokardu, mrtvici, renální selhání (kromě chronického), městnavé srdeční selhání, úmyslné nebo náhodné předávkování, sebevražedné chování a úmrtí. Závěrem lze říci, že sledované výsledky bezpečnosti byly srovnatelné v souvislosti se souběžným užíváním ibuprofenu a paracetamolu a užíváním samotného paracetamolu nebo ibuprofenu.

Významná bezpečnostní rizika v souvislosti s dlouhodobým užíváním paracetamolu a ibuprofenu jsou dobře známa a zahrnují hepatotoxicitu, peptický vřed a krvácení z gastrointestinálního traktu, nefrotoxicitu a srdeční, kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky. Žadatel poskytl komplexní přehled údajů o bezpečnosti jak z předložených studií, tak z celkových souhrnných údajů ze studie včetně expozice kombinaci u starších pacientů. Žadatel předložil strategii pro vyhledávání literatury. Na základě klinických údajů předložených žadatelem nebyly identifikovány žádné nové otázky ohledně bezpečnosti. Výskyt nežádoucích příhod splňuje očekávání a nejčastěji se jedná o nežádoucí příhody postihující gastrointestinální trakt. Důležitější je skutečnost, že výskyt odpovídá postmarketigovým zkušenostem s používáním kombinace jak celosvětově, tak v zemích EU. Výbor CHMP požadoval z důvodu úplnosti informací o bezpečnosti, aby zejména v případě zvláštních populací pacientů s poruchou funkce jater a ledvin byla upozornění související s užíváním paracetamolu v souladu s upozorněními, která již jsou součástí informací o přípravku pro jednotlivé složky přípravku.

Během diskuse výboru CHMP vyjádřili členové rozdílné názory – založené především na možných zvýšených rizicích vzácných, ale závažných nežádoucích příhod způsobených nadměrnou léčbou a na nejistotě u některých léčených populací – ohledně toho, že očekávané přínosy nejsou považovány za dostatečné k akceptování těchto zvýšených rizik a že nebyl předložen žádný důkaz na podporu potřeby tohoto přípravku nebo jeho používání v první linii. Výbor CHMP vzal tyto připomínky v úvahu.

Výbor CHMP tyto připomínky zohlednil a usoudil, že s dodatečnými změnami informací o přípravku ve smyslu omezení užívání na maximálně 3 dny a dodatečnými údaji poskytnutými pro zvláštní populace včetně starších osob, je celková bezpečnost této kombinace s fixní dávkou přijatelná v indikaci krátkodobé symptomatické léčby mírné až středně závažné bolesti.

Odůvodnění použití poměru kombinace s fixními dávkami

Výboru CHMP bylo předloženo odůvodnění žadatele ve smyslu potřeby kombinace s fixními dávkami pro krátkodobou léčbu akutní bolesti.

Za prvé obě léčivé látky v této kombinaci s fixními dávkami jsou podporovány rozsáhlými publikovanými a regulačními důkazy a historií účinnosti a bezpečnosti.

Za druhé poměr paracetamolu k ibuprofenu (3,3:1) má zásadní význam, neboť existuje zřetelný aditivní účinek jak u akutních, tak u chronických modelů bolesti, který se vytrácí, jestliže se poměr sníží. Ibuprofen je nejbezpečnější z nesteroidních protizánětlivých látek (NSAID), a proto je optimální volbou.

Za třetí pro úlevu od akutní bolesti existuje léčebná potřeba pro novou analgetickou kombinaci s fixními dávkami, která neobsahuje opioidní látku. Je nutno poznamenat, že v EU se kombinace

opioidů používají ve významné míře. Různé zprávy ukazují, že přidání kodeinu k běžným neopioidním analgetikům poskytuje další úlevu od bolesti za cenu snášenlivosti, což ohrožuje poměr přínosů a rizik. Kromě toho u této kombinace látek nedochází k interferenci v rámci jejich individuálních metabolických drah a rovněž působí různými farmakologickými cestami.

A konečně pokud je paracetamol přidán k ibuprofenu v poměru 3,3:1 a účinnost kombinace s fixní dávkou s ohledem na jednotlivé složky nevykazuje jakkoliv sníženou snášenlivost/bezpečnost, existují z hlediska bezpečnosti podpůrné údaje, které vylučují jakékoliv další nežádoucí účinky na žaludeční eroze a krvácení.

Kombinace s fixní dávkou předchází nutnosti nasadit opioidy se všemi důsledky, pokud jde o rizika z hlediska bezpečnosti a závislosti. Tato skutečnost je významná, neboť narůstají obavy týkající se otázek bezpečnosti souvisejících s opiáty, jako je kodein, při jejich současném užívání s paracetamolem. Navrhovaná kombinace proto nabízí alternativní terapeutickou možnost k těmto kombinacím na bázi opioidů. Je třeba poznamenat, že požadovaná indikace se týká krátkodobé expozice (3 dny).

Výbor CHMP toto odůvodnění žadatele, že potřeba pro kombinaci s fixní dávkou je v krátkodobé léčbě akutní bolesti přijatelná z těchto několika důvodů, akceptoval.

Řízení rizik

Tento léčivý přípravek byl již registrován během první a druhé vlny decentralizovaného postupu jako přípravek, jehož výdej je v mnoha zemích EU vázán na lékařský předpis.

Všechna rizika spojená s dlouhodobým užíváním byla v současném plánu řízení rizik identifikována jako obavy týkající se bezpečnosti. Tato rizika jsou dobře známa a jsou kontrolována postupy běžné farmakovigilance, které výbor CHMP schválil.

Krátkodobé užívání této kombinace s fixní dávkou (maximálně 3 dny) bylo doporučeno výborem CHMP a schváleno žadatelem. Do bodu dávkování a upozornění ohledně délky užívání v informacích o přípravku byly zařazeny odpovídající pokyny.

Žadatel poznamenal, že dlouhodobé užívání, které přesahuje doporučenou třídení lhůtu, závisí pouze na uvážení a důkladném dohledu zdravotníka, který by měl zajistit racionální a zodpovědné užívání tohoto léčivého přípravku a zohlednit přínosy a rizika a přezkoumat pacienta z hlediska posouzení účinku, nežádoucích účinků a nutnosti pokračovat v léčbě. Vzhledem k tomu, že se doporučuje používat navrhovanou kombinaci s fixní dávkou nejdéle po dobu 3 dnů, je potenciál dlouhodobého užívání z velké části redukován. Rozsáhlé zkušenosti po uvedení přípravku na trh v zemích mimo EU naznačují, že pravděpodobně nebude docházet k dlouhodobému užívání přípravku. Proto tato možnost prakticky nemá vliv na poměr přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku.

V případě léčby bez dozoru ze strany zdravotníka by dalším možným opatřením v rámci minimalizace rizika bylo zmenšení velikosti balení, aby nedošlo k překročení maximální doporučené denní dávky 3000/900 mg paracetamolu/ibuprofenu (6 tablet) po dobu maximálně tří dnů.

V souladu s výše uvedenými skutečnostmi byl předložen plán řízení rizik.

Vyhodnocení přínosů a rizik

Paracetamol a ibuprofen jsou dvě analgetické látky s dlouhou historií klinického používání a u obou byla při maximální doporučené denní dávce prokázána bezpečnost a dobrá snášenlivost. Síly dávky použité v navrhované kombinaci s fixní dávkou jsou bezpečně v rozmezí doporučených dávek, a to zejména s ohledem na dávku ibuprofenu.

Během postupu přezkoumání byla vyšší účinnost kombinace s fixní dávkou porovnána s jednotlivými složkami. Údaje získané ze studie AFT-MX-1 jsou podpořeny rozsáhlou studií účinnosti fáze III studie AFT-MX-6. Výsledky studie AFT-MX-6 jsou v souladu s výsledky studie AFT-MX-1, což ve skutečnosti dále posiluje platnost výsledků studie AFT-MX-1. Navzdory nesystémovému hlášení hodnocení bolesti podle VAS byla délka trvání bolesti, po kterou subjekty bolest hodnotily, podobná v rámci skupin, což umožnilo standardizované srovnání.

Pokud jde o bezpečnost této kombinace s fixní dávkou, po vyhodnocení údajů v klinických studiích, jakož i zprávy PSUR a rozsáhlého vyhledávání publikované literatury byl učiněn závěr, že se v souvislosti se souběžným užíváním ibuprofenu a paracetamolu ve srovnání s užíváním jednotlivých složek očekávají známé výsledky týkající se bezpečnosti. Hodnocené výsledky bezpečnosti zahrnovaly příhody v oblasti horního gastrointestinálního traktu, infarkt myokardu, mrtvici, renální selhání (kromě chronického), městnavé srdeční selhání, úmyslné nebo náhodné předávkování, sebevražedné chování a úmrtí. Při porovnání s dřívějšími uživateli vykazala většina současných uživatelů kombinace paracetamolu a ibuprofenu pro většinu výsledků týkajících se bezpečnosti relativní míru výskytu pohybující se v mezích relativní míry u současných uživatelů samotného ibuprofenu a samotného paracetamolu. Závěrem lze říci, že se zdá, že známé riziko sledovaných výsledků bezpečnosti není ovlivněno souběžným užíváním ibuprofenu a paracetamolu ve srovnání se samotným paracetamolem nebo ibuprofenem.

Výbor CHMP vyhodnotil dostupné údaje a další podpůrná data z literatury, aby podpořil použití této kombinace v krátkodobé léčbě bolesti. Celkově údaje prokázaly, že použití kombinace paracetamolu a ibuprofenu v daných dávkách je z hlediska zamýšlené indikace, délky užívání a populace, včetně starších osob, bezpečné a účinné. Zejména u této kombinace nehrozí nebezpečí zneužívání a zneužití opioidů. V případě absence této kombinace s fixní dávkou vede záchranná léčba bolesti k použití opioidů. Použití fixní kombinace dá pacientům i lékařům určitý čas, než se přistoupí k použití přípravku obsahujícího opioidy.

Výbor CHMP rovněž doporučil krátkodobé používání (maximálně po dobu 3 dnů) této kombinace s fixní dávkou. V bodu dávkování a upozornění ohledně délky užívání v informacích o přípravku byly uvedeny odpovídající pokyny.

Celkový poměr přínosů a rizik

Po posouzení všech údajů předložených žadatelem výbor CHMP usoudil, že poměr přínosů a rizik byl dostatečně prokázán. Výbor CHMP dospěl k názoru, že poměr přínosů a rizik kombinace přípravků paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg potahované tablety a souvisejících názvů s fixní dávkou se považuje za příznivý, pokud se používá v souladu s podmínkami v informacích o přípravku.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- výbor zvážil oznámení o postupu předložení věci k přezkoumání, který zahájilo Spojené království podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES na základě skutečnosti, že Francie, Německo, Španělsko a Nizozemsko se domnívaly, že udělení rozhodnutí o registraci bude představovat potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví,
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené žadatelem na podporu účinnosti kombinace přípravků paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg potahované tablety a souvisejících názvů s fixní dávkou v krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně závažné bolesti,

- výbor je toho názoru, že dostupné údaje podporují účinnost kombinace přípravků paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg potahované tablety a souvisejících názvů s fixní dávkou v krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně závažné bolesti,
- výbor je rovněž toho názoru, že do navrhovaných informací o přípravku a aktualizovaného plánu řízení rizik byly v tomto ohledu zahrnuty odpovídající informace s cílem minimalizovat riziko používání přípravku mimo doporučenou dobu užívání, a to maximálně 3 dny. Navíc byly zdůrazněny informace o bezpečnosti u speciálních populací včetně starších osob a pacientů s jaterními a renálními poruchami tak, aby odpovídaly upozorněním týkajícím se užívání jednotlivých složek,
- výbor většinou dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku je v krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně závažné bolesti příznivý.

Po zvážení výše uvedených skutečností výbor CHMP většinovým stanoviskem doporučil vydání rozhodnutí o registraci, pro níž byly souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace pozměněny v návaznosti na vypracování konečné verze během postupu koordinační skupiny, jak je uveden v příloze III, pro kombinaci přípravků paracetamol/ibuprofen 500 mg / 150 mg potahované tablety a související názvy s fixní dávkou. (viz příloha I).