

**Bilag II**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Vale Pharmaceuticals indsendte den 27. marts 2015 en ansøgning til Det Forenede Kongerige i henhold til den decentrale procedure (DCP) for en fastdosiskombination af paracetamol 500 mg og ibuprofen 150 mg.

Referencemedlemsstaten (RMS) er Det Forenede Kongerige, og de berørte medlemsstater er Østrig (AT), Tyskland (DE), Kroatien (HR), Irland (IE), Luxembourg (LU), Frankrig (FR), Belgien (BE), Holland (NL), Portugal (PT) og Spanien (ES).

De decentrale procedurer UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC og UK/H/6176/001/DC blev indledt den 23. juli 2015. Vigtige problemer vedrørende virkning og sikkerhed, som var rejst af flere berørte medlemsstater, var fortsat uløste og blev anset for at være en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed. Proceduren blev derfor indbragt for Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh) i henhold til artikel 29, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF. Da der ikke kunne opnås enighed ved CMDh-proceduren, blev proceduren indbragt for CHMP.

Den 21. oktober 2016 foretog referencemedlemsstaten Det Forenede Kongerige derfor en indbringelse i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF, idet disse spørgsmål blev betragtet som en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed.

De problemer, der begrundede indbringelsen for CHMP, var navnlig, at rationalet for fastdosiskombinationen ikke anses for berettiget, at den ekstra fordel ved denne nye fastdosiskombination i forhold til monokomponenterne ikke er godtgjort, og at der ikke er påvist en acceptabel sikkerhedsprofil for den nye fastdosiskombination.

### Klinisk virkning

Følgende hovedundersøgelser blev forelagt af ansøgeren til støtte for ansøgningen om markedsføringstilladelse.

*Undersøgelse AFT-MX-1* var en prospektiv, dobbeltblindet fase III-hovedundersøgelse med parallelle grupper af den analgetiske virkning af en kombination af paracetamol og ibuprofen, paracetamol alene eller ibuprofen alene hos patienter med postoperative smerter. Formålet var at sammenligne den analgetiske virkning og sikkerheden af kombinationen paracetamol/ibuprofen vs. paracetamol alene eller ibuprofen alene ved postoperative smerter hos voksne. Resultaterne viste, at kombinationen af paracetamol og ibuprofen havde større analgetisk virkning end samme dosis ibuprofen alene. Det primære mål påviste, at kombinationen var statistisk overlegen i forhold til de aktive stoffer hver for sig. De sekundære analyser viste enten ingen forskel eller var til fordel for kombinationen.

*Undersøgelse AFT-MX-3* var en dosisresponsundersøgelse og en dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret parallelgruppesammenligning af virkningen af forskellige kombinerede doser af paracetamol og ibuprofen i forhold til placebo hos deltagere med smerter efter fjernelse af 2-4 tredjemolarer. Dens formål var at sammenligne de tidsjusterede Summed Pain Intensity Differences (SPID) af Visual Analog Pain (VAS) smerteintensitetscore fra baseline op til 24 timer efter den første dosis forsøgsmedicin mellem de fire behandlingsgrupper for at fastlægge formen af dosis-respons-sammenhængen. Resultaterne viste, at den gennemsnitlige tidsjusterede SPID i placebogruppen (gennemsnit = 6,63, standardafvigelse = 19,79) er signifikant lavere end både i ¼-dosisgruppen med kombinationen (gennemsnit = 19,25, SD = 19,99), ½-dosisgruppen med kombinationen (gennemsnit = 20,44, (standardafvigelse = 20,78) og fulddosisgruppen med kombinationen (gennemsnit = 20,12, standardafvigelse = 18,01). Undersøgelsen viste, at alle de aktive stoffer var statistisk overlegne i forhold til placebo. Numerisk

synes de alle at svare til hinanden; der er imidlertid ikke foretaget en formel sammenligning mellem de aktive stoffer.

*Undersøgelse AFT-MX-4* var en fase II-forundersøgelse med en dobbeltblind, randomiseret parallelgruppesammenligning af virkningen af paracetamol, ibuprofen kombineret med paracetamol samt lav og høj dosis ibuprofen hos patienter med smerter fra osteoarthritis i knæet, og en 12-måneders åben forlængelse. Dens formål var at sammenligne den analgetiske virkning og kliniske sikkerhed af kombinationen (paracetamol 500 mg og ibuprofen 150 mg) med de andre 3 behandlingsgrupper (paracetamol 500 mg, lavdosis-ibuprofen 150 mg, højdosis-ibuprofen 300 mg) hos patienter med smerter fra slidgigt i knæet. Denne fase II-forundersøgelse har vist, at kombinationen er effektiv ved smerter forårsaget af osteoarthritis.

*Undersøgelse AFT-MX-6E* var en fase III-undersøgelse med en anden model for akutte smerter (artroskopi). Denne undersøgelse vedrører akutte lette til moderate smerter, da artroskopi er et mindre operativt indgreb, der kun medfører ringe vedvarende smerter og faktisk hurtigt svinder som beskrevet nedenfor. Denne fase III-undersøgelse var designet som en prospektiv, dobbeltblind, placebokontrolleret parallelgruppeundersøgelse, der sammenlignede den kliniske virkning og sikkerheden af fastdosiskombinationen (2 tabletter, hver tablet indeholdende 500 mg paracetamol og 150 mg ibuprofen) versus de enkelte komponenter (enten 1 000 mg paracetamol eller 300 mg ibuprofen) og versus placebo hos 300 patienter med moderate til svære smerter efter artroskopi af knæledet.

*Undersøgelse AFT-MX6* var endnu en placebokontrolleret, prospektiv, randomiseret, dobbeltblind, fase III-parallelgruppeundersøgelse med sikkerhedsopfølgning på dag 30. Undersøgelsen omfattede mænd og kvinder i alderen 18 til 60 år, der operativt fik fjernet mindst to impakterede tredjemolarer. Det primære endepunkt for virkningen var den tidsjusterede sum af forskellene i smerteintensitet i forhold til baseline i løbet af 48 timer. Intermitterende manglende værdier blev estimeret ved lineær interpolation. I den primære endepunktsanalyse blev der taget hensyn til forbruget af redningsmedicin ved at fremføre VAS-smertescore fra før redningsmedicinen. Resultaterne viste, at kombinationen medførte signifikant større smertelindring end nogen af enkeltkomponenterne ( $p < 0,001$ ). Mediantiden til mærkbar smertelindring var signifikant kortere for kombinationen end for ibuprofen og placebo ( $p < 0,05$ ) og ikke-signifikant for sammenligningen med paracetamol.

CHMP-medlemmer har udtrykt nogen betænkelighed ved, at den påviste overlegenhed er begrænset til én postoperativ smertemodel (molar ekstraktion), at en anden hovedundersøgelse ikke kunne påvise overlegenheden af kombinationen med en anden smertemodel (artroskopi), og at der ikke var evidens for overlegenhed ved behandling af lette smerter. For moderate smerter er fordelene ved den relativt lille mængde ibuprofen heller ikke fyldestgørende påvist.

CHMP noterede sig disse medlemmers betænkeligheder, men fandt, at virkningen af kombinationen ved den korte anvendelsestid på 3 dage overordnet var påvist.

#### Klinisk sikkerhed

Paracetamol og ibuprofen er to analgetiske forbindelser med lang tids klinisk anvendelse bag sig, og begge er påvist at være sikre og veltolererede ved de anbefalede maksimale daglige doser. De dosisstyrker, der anvendes i den påtænkte fastdosiskombination, ligger et godt stykke inden for det anbefalede dosisområde, især dosis af ibuprofen.

Kliniske undersøgelser med fastdosiskombinationen har heller ikke vist andre bivirkninger end dem, der kendes for paracetamol alene eller ibuprofen alene. Ansøgeren bemærkede desuden, at PSUR-rapporter, der omfatter over 89 millioner tabletter anvendt på markedet, ikke har tydet på yderligere eller uventede risici. PSUR'erne dækker utvivlsomt de faktiske erfaringer på markedet mht. alder og anvendelse. Hvad angår risikoen for langvarig anvendelse må

fastdosiskombinationen derfor forventes at have samme risk/benefit-profil som paracetamol eller ibuprofen alene.

Hos en undersøgelsespopulation på 1,2 millioner patienter ønskede man endvidere at evaluere risikoen for bestemte sikkerhedsudfald for patienter, der havde fået ordineret ibuprofen og paracetamol samtidig, og sammenligne med udfaldet hos dem, der havde fået ordineret ibuprofen eller paracetamol alene. Det blev heraf konkluderet, at den kendte risiko for de undersøgte sikkerhedsudfald ikke synes at ændres ved samtidig brug af ibuprofen og paracetamol i forhold til enkeltkomponenterne alene. De vurderede sikkerhedsudfald var øvre gastrointestinale hændelser, myokardieinfarkt, apopleksi, nyresvigt (eksklusive kronisk), kongestivt hjertesvigt, forsætlig eller uforsætlig overdosering, suicidaladfærd og dødelighed. Som konklusion svarede de undersøgte sikkerhedsudfald ved samtidig anvendelse af ibuprofen og paracetamol til paracetamol eller ibuprofen alene.

De vigtige sikkerhedsrisici ved langtidsanvendelse af paracetamol og ibuprofen er velkendte og består i hepatotoksicitet, ulcus pepticum og gastrointestinal blødning, nefrotoksicitet samt kardiale, kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter. Ansøgeren har fremlagt en omfattende gennemgang af sikkerhedsdata både fra de forelagte undersøgelser og fra de overordnede poolede undersøgelsesdata, herunder eksponering af ældre patienter for kombinationen. Ansøgeren forelagde strategien for litteratursøgning. Der fremgår ingen nye sikkerhedsproblemer af de kliniske data, ansøgeren har forelagt. Forekomsten af bivirkninger er som forventet og omfatter hovedsagelig mave-tarmkanalen. Vigtigere er, at dette stemmer overens med erfaringerne efter markedsføring med anvendelsen af kombinationen både på verdensbasis og i EU-landene. CHMP anmodede om, at de specifikke advarsler for de særlige patientpopulationer med nedsat lever- og nyrefunktion i forbindelse med anvendelse af paracetamol alle bringes i overensstemmelse med de eksisterende advarsler i produktinformationen for monokomponenten af hensyn til fuldstændigheden af sikkerhedsoplysningerne.

Under drøftelserne i CHMP fremførte nogle medlemmer divergerende synspunkter, primært baseret på den mulige øgede risiko for sjældne, men svære bivirkninger som følge af overbehandling, usikkerheden vedrørende visse behandlingspopulationer, på, at de forventede fordele ikke anses for tilstrækkelige til at disse øgede risici kan godtages, og at der ikke er forelagt evidens for behovet for produktet eller dets anvendelse som førstevalgsbehandling. CHMP tog disse bemærkninger til efterretning.

CHMP tog disse bemærkninger til efterretning og vurderede, at med de yderligere ændringer af produktinformationen, der begrænser brugen til maksimalt 3 dage, og de supplerende data vedrørende særlige populationer, herunder ældre, er den overordnede sikkerhed for denne fastdosiskombination acceptabel til indikationen kortvarig symptomatisk behandling af lette til moderate smerter.

#### Rationalet for kombinationsforholdet i fastdosiskombinationen

Ansøgerens rationale, der beskrev behovet for fastdosiskombinationen til korttidsbehandling af akutte smerter, blev forelagt for CHMP.

For det første understøttes de to aktive stoffer i denne faste kombination af omfattende publiceret og regulatorisk evidens og erfaringer, der viser deres virkning og sikkerhed.

For det andet har forholdet mellem paracetamol og ibuprofen (3,3: 1) afgørende betydning, da der i modeller for både akutte og kroniske smerter er en udtalt additiv virkning, som mistes, hvis forholdet nedsættes. Ibuprofen er det sikreste NSAID og er derfor et optimalt valg.

For det tredje er der et medicinsk behov for en ny analgetisk fastdosiskombination uden opioidkomponent til lindring af akutte smerter. Det bemærkes, at der er et betydeligt forbrug af

kombinerede opioidpræparater i EU. En række rapporter viser, at tilføjelse af kodein til almindelige analgetika uden opioider giver supplerende smertelindring på bekostning af tolerabiliteten og kompromitterer benefit/risk-forholdet. For denne stoffkombination er der desuden ingen interferens med hvert af stoffernes metaboliseringsvej, og deres farmakologiske virkningsmekanisme er forskellig.

Hvad endelig sikkerheden angår, udelukker de støttende data eventuelle uønskede additive virkninger på gastrisk erosion og blødning, når paracetamol kombineres med ibuprofen i forholdet 3,3:1. Virkningen af fastdosiskombinationen frembyder heller ikke ringere tolerabilitet/sikkerhed end af hver af enkeltkomponenterne.

Med fastdosiskombinationen undgås behovet for at skifte til opioider med konsekvenser heraf i form af sikkerheds- og afhængighedsrisici. Dette er vigtigt, da der er stigende betænkelighed ved sikkerhedsproblemerne knyttet til opioider såsom kodein, der anvendes som tillæg til paracetamol. I stedet for sådanne kombinationer er den påtænkte kombination derfor en alternativ behandlingsmulighed. Det bør bemærkes, at den ansøgte indikation er til korttidsbehandling (3 dage).

CHMP accepterede ansøgerens begrundelser af behovet for fastdosiskombinationen til korttidsbehandling af akutte smerter.

### Risikostyring

Dette lægemiddel er i mange EU-lande i forvejen godkendt som receptpligtigt lægemiddel i forbindelse med den første og anden bølge af den decentrale procedure.

Alle risici ved langvarig brug er i den gældende risikostyringsplan fremhævet som sikkerhedsproblemer. Disse risici er velkendte og kontrolleres gennem rutinemæssig lægemiddelovervågning, som er godkendt af CHMP.

Den kortvarige anvendelse (maks. 3 dage) af denne fastdosiskombination anbefales af CHMP og er accepteret af ansøgeren. Produktinformationen indeholder passende anvisninger i afsnittet om dosering og advarsler om anvendelsesvarigheden.

Ansøgeren bemærkede, at langvarig brug ud over den anbefalede tredages periode kun må finde sted efter en sundhedspersons skøn og under forudsætning af, at denne sundhedsperson fører tæt opsyn med patienten, sørger for rationel og ansvarlig brug af lægemidlet, overvejer fordele i forhold til risici og gennemgår patienten for at vurdere virkning, bivirkninger og behovet for at fortsætte. Da den påtænkte fastdosiskombination frarådes anvendt i mere end 3 dage, reduceres potentialet for langvarig anvendelse væsentligt. De omfattende erfaringer efter markedsføring i lande uden for EU tyder på, at potentialet for langvarig anvendelse næppe vil blive realiseret. Dette potentiale er derfor så godt som uden betydning for status af lægemidlets benefit/risk-forhold.

Hvad angår potentialet for medicinering uden opsyn af sundhedspersoner ville en supplerende risikominimeringsforanstaltning være at begrænse pakningsstørrelsen for at undgå overskridelse af den maksimale daglige anbefalede dosis på 3 000/900 mg paracetamol/ibuprofen (6 tabletter) i højst tre dage.

Der er forelagt en risikohåndteringsplan i overensstemmelse med ovenstående.

### **Vurdering af fordele og risici**

Paracetamol og ibuprofen er to analgetiske forbindelser med lang tids klinisk anvendelse bag sig, og begge er påvist at være sikre og veltolererede ved de anbefalede maksimale daglige doser. De dosisstyrker, der anvendes i den påtænkte fastdosiskombination, ligger et godt stykke inden for det anbefalede dosisområde, især dosis af ibuprofen.

Under gennemgangsprocessen blev fastdosiskombinationens overlegne virkning sammenholdt med hver monokomponent. Dataene fra AFT-MX-1 underbygges af den store fase III-undersøgelse af virkning AFT-MX-6. Resultaterne fra AFT-MX-6 er i overensstemmelse med AFT-MX-1, hvilket reelt yderligere styrker validiteten af resultaterne af AFT-MX-1. Selv om indberetningen af smerter i VAS-vurderingerne var usystematisk, var den smertevarighed, i løbet af hvilken patienterne vurderede smerterne, den samme i de forskellige grupper, hvilket giver mulighed for en standardiseret sammenligning.

Hvad angår sikkerheden af denne fastdosiskombination førte vurderingen af dataene i de kliniske undersøgelser samt PSUR'en og en omfattende litteratursøgning til den konklusion, at de kendte sikkerhedsudfald ved samtidig anvendelse af ibuprofen og paracetamol er som forventet i forhold til enkeltkomponenterne alene. De vurderede sikkerhedsudfald var øvre gastrointestinale hændelser, myokardieinfarkt, apopleksi, nyresvigt (eksklusive kronisk), kongestivt hjertesvigt, forsætlig eller uforsætlig overdosering, suicidaladfærd og dødelighed. I forhold til tidligere brugere gælder det for nuværende brugere, at de relative andele af de fleste sikkerhedsudfald for brugere af paracetamol sammen med ibuprofen ligger mellem andelen for brugere af ibuprofen alene og af paracetamol alene. Som konklusion synes den kendte risiko for de undersøgte sikkerhedsudfald ikke at ændres ved samtidig anvendelse af ibuprofen og paracetamol i forhold til paracetamol eller ibuprofen alene.

CHMP vurderede de foreliggende data og de supplerende data fra litteraturen til støtte for anvendelsen af denne kombination til kortvarig smertebehandling. Overordnet viste dataene, at anvendelsen af kombinationen af paracetamol og ibuprofen i de givne doser er sikker og effektiv til den påtænkte indikation, anvendelsesvarighed og patientgruppe, herunder ældre. Navnlig medfører kombinationen ikke risiko for misbrug eller forkert brug af opioider. I mangel af denne fastdosiskombination vil der som redningsmedicin ved smerter stedet blive anvendt opioider. Anvendelse af den faste kombination vil give både patienter og læger tid, før der anvendes et opioidholdigt produkt

CHMP anbefalede også korttidsanvendelse (højst tre dage) af denne fastdosiskombination. Produktinformationen indeholder doseringsanvisninger og advarsler om anvendelsesvarigheden.

### **Samlet vurdering af benefit/risk-forholdet**

Efter at have taget alle de af ansøgeren forelagte data i betragtning vurderede CHMP, at benefit/risk-forholdet var tilfredsstillende godtgjort. CHMP fandt, at benefit/risk-forholdet for filmovertrukne tabletter med fastdosiskombinationen af paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg og relaterede navne kan anses for positivt, når de anvendes i overensstemmelse med produktoplysningerne.

### ***Begrundelse for CHMP's udtalelse***

CHMP's udtalelse er baseret på følgende betragtninger:

- udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, som er indledt af Det Forenede Kongerige i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF på grundlag af, at Frankrig, Tyskland, Spanien og Nederlandene fandt, at udstedelse af markedsføringstilladelsen ville udgøre en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed,
- udvalget gennemgik alle de oplysninger, som ansøgeren havde fremlagt til støtte for virkningen af fastdosiskombinationen paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmovertrukne tabletter og relaterede navne til kortvarig symptomatisk behandling af lette til moderate smerter,

- udvalget er af den opfattelse, at de foreliggende data underbygger virkningen af filmovertrukne tabletter med en fastdosiskombination af paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg og associerede navne til kortvarig symptomatisk behandling af lette til moderate smerter,
- udvalget er desuden af den opfattelse, at der i den foreslåede produktinformation og den opdaterede risikostyringsplan er medtaget tilstrækkelige oplysninger til at minimere enhver risiko for anvendelse ud over den anbefalede varighed på maksimalt 3 dage, hvad dette angår. Derudover er sikkerhedsoplysningerne skærpet vedrørende særlige populationer, herunder ældre og patienter med nedsat lever- og nyrefunktion, så de afspejler advarslerne for anvendelse af enkeltkomponenterne,
- udvalget konkluderede ved en flertalsafgørelse, at benefit/risk-forholdet er positivt for dette lægemiddel til kortvarig symptomatisk behandling af lette til moderate smerter.

CHMP anbefalede ved en flertalsafgørelse udstedelse af markedsføringstilladelse, for hvilken produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen er ændret i henhold til den endelige version, der er udarbejdet under behandlingen i koordinationsgruppen som angivet i bilag III for filmovertrukne tabletter indeholdende en fastdosiskombination af paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg samt relaterede navne. (se bilag I).