

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Dana 27. ožujka 2015. tvrtka Vale Pharmaceuticals podnijela je zahtjev Ujedinjenoj Kraljevini putem decentraliziranog postupka (DCP) za fiksnu kombinaciju doza paracetamola i ibuprofena od 500 mg i 150 mg.

Referentna država članica (RMS) je Ujedinjena Kraljevina, a države članice sudionice u postupku (CMS) su Austrija (AT), Njemačka (DE), Hrvatska (HR), Irska (IE), Luksemburg (LU), Francuska (FR), Belgija (BE), Nizozemska (NL), Portugal (PT) i Španjolska (ES).

Decentralizirani postupci UK/H/6034/001/DC, UK/H/6035/001/DC i UK/H/6176/001/DC pokrenuti su 23. srpnja 2015. Važna pitanja u pogledu djelotvornosti i sigurnosti koja su postavili CMS-ovi ostala su neriješena te ih se smatralo potencijalnim ozbiljnim rizikom za javno zdravlje. Stoga je postupak upućen Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), u skladu s člankom 29. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ. Budući da u postupku pri CMDh-u nije postignut dogovor, postupak je upućen Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP).

S obzirom na potencijalan ozbiljan rizik tih pitanja za javno zdravlje, 21. listopada 2016. referentna država članica Ujedinjena Kraljevina pokrenula je arbitražni postupak u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.

Glavna pitanja na kojima se temeljio arbitražni postupak pri CHMP-u bila su ta da se obrazloženje za fiksnu kombinaciju doza ne smatra opravdanim, odnosno da nije utvrđena dodatna korist ove nove fiksne kombinacije doza u usporedbi s njezinim pojedinačnim sastavnicama te da nije dokazan prihvatljiv sigurnosni profil nove fiksne kombinacije doza.

Klinička djelotvornost

Podnositelj zahtjeva podnio je sljedeća glavna ispitivanja kao potporu zahtjevu za odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

Ispitivanje AFT-MX-1 bilo je pivotalno ispitivanje III. faze s paralelnom skupinom i prospektivnom, dvostruko slijepom usporedbom analgetičkog učinka kombinacije paracetamola i ibuprofena, samog paracetamola ili samog ibuprofena kod bolesnika s postoperativnom boli. Njegov je cilj bila usporedba analgetičkih učinaka i sigurnosti kombinacije paracetamola i ibuprofena u odnosu na samostalnu primjenu paracetamola ili ibuprofena u odraslih osoba s postoperativnom boli. Rezultati su pokazali da kombinacija paracetamola i ibuprofena ima veći analgetički učinak od iste doze samoga ibuprofena. Primarnim ishodom dokazano je da je kombinacija statistički superiorna pojedinačnim djelatnim tvarima. Sekundarnim analizama dokazano je da nema razlike u učinkovitosti ili je dokazana prednost kombinacije.

Ispitivanje AFT-MX-3 bilo je ispitivanje odgovora na dozu s paralelnom skupinom i dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, randomizirana usporedba učinaka različitih kombinacija doza paracetamola i ibuprofena kod sudionika s boli nakon vađenja dva do četiri treća kutnjaka. Njegov je cilj bio usporediti vremenski prilagođene razlike u intenzitetu ukupne boli (eng. *Summed Pain Intensity Differences*, SPID-ovi) s osnovnom vizualno-analognom skalom intenziteta boli (VAS) do 24 sata nakon primjene prve doze ispitivanog lijeka među četirima ispitnim skupinama da bi se utvrdio oblik odnosa doze i odgovora. Rezultati su pokazali da je srednja vrijednost vremenski prilagođenih SPID-ova u placebo skupini (srednja vrijednost=6,63, standardno odstupanje (SD)=19,79) znatno niža od one iz skupine koja je primila ¼ doze fiksne kombinacije (srednja vrijednost=19,25, SD=19,99), skupine koja je primila ½ doze fiksne kombinacije (srednja vrijednost=20,44, SD=20,78) ili skupine koja je primila punu dozu fiksne kombinacije (srednja vrijednost =20,12, SD=18,01). U ispitivanju je dokazano da su sve djelatne tvari statistički

superiorne placebo. Sve se one čine numerički sličnima, ali službena usporedba aktivnih sastojaka nije provedena.

Ispitivanje AFT-MX-4 bilo je eksplorativno ispitivanje II. faze s paralelnom skupinom i dvostruko slijepom, randomiziranom usporedbom učinaka kombinacije paracetamola i ibuprofena s niskom dozom paracetamola i visokom dozom ibuprofena na bolesnike s boli uslijed osteoartritisa koljena i otvorenim produžetkom ispitivanja u trajanju od 12 mjeseci. Njegov je cilj bio usporediti analgetičku djelotvornost i kliničku sigurnost kombinacije (paracetamol od 500 mg i ibuprofen od 150 mg) s ostalim trima ispitivanim skupinama (paracetamol od 500 mg; niska doza ibuprofena od 150 mg; visoka doza ibuprofena od 300 mg) kod bolesnika s bolnim osteoartritisom koljena. Ovim eksplorativnim ispitivanjem II. faze dokazano je da je kombinacija lijekova učinkovita kod osteoartritične boli.

Ispitivanje AFT-MX-6E bilo je ispitivanje III. faze kod drugog modela akutne boli (artroskopija). Ovo je ispitivanje akutne boli za blagu do umjerenu bol s obzirom na to da je artroskopija manji kirurški zahvat koji dovodi do blage trenutne boli koja u stvari vrlo brzo nestaje kao što je obrazloženo u daljnjem tekstu. Ovo ispitivanje III. faze osmišljeno je kao prospektivna, paralelna, dvostruko slijepa, usporedba kliničke djelotvornosti i sigurnosti fiksne kombinacije doza s placebom (2 tablete, svaka tableta sadržava 500 mg paracetamola i 150 mg ibuprofena) u odnosu na pojedinačne sastavnice (1 000 mg paracetamola ili 300 mg ibuprofena) i na placebo kod 300 bolesnika s umjerenom do jakom boli nakon artroskopije koljena.

Ispitivanje AFT-MX6 bilo je još jedno placebo kontrolirano prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III. s paralelnom skupinom sa sigurnosnim praćenjem bolesnika 30. dana ispitivanja. Sudionici ovog ispitivanja mogli su biti žene i muškarci u dobi između 18 i 60 godina kojima su kirurškim putem izvađena najmanje dva impaktirana kutnjaka. Primarni ishod za djelotvornost bio je vremenski prilagođena razlika u intenzitetu ukupne boli u odnosu na polaznu vrijednost u razdoblju od 48 sati. Linearna interpolacija korištena je za procjenu nestalnih vrijednosti koje nedostaju. Uporaba lijeka s brzim djelovanjem obrađena je u analizi primarnog krajnjeg pokazatelja primjenom skale boli VAS prije primjene lijeka s brzim djelovanjem. Na osnovi rezultata dokazano je da se kombinacijom osigurava znatno veće olakšanje boli nego svakom pojedinačnom sastavnicom ($p < 0,001$). Srednje vrijeme do osjetnog olakšanja boli bilo je znatno kraće kod kombinacije nego kod samostalne primjene ibuprofena i placeba ($p < 0,05$) i beznačajno za usporedbu s paracetamolom.

Članovi CHMP-a izrazili su određenu zabrinutost u pogledu toga što je dokazana superiornost ograničena na jedan postoperativni model (vađenje kutnjaka), što drugo pivotalno ispitivanje nije uspjelo dokazati superiornost kombinacije kod drugog modela boli (artroskopija) i što ne postoje dostupni dokazi o superiornosti kod liječenja blage boli. Kod umjerene boli, koristi relativno male doze ibuprofena također nisu pouzdano dokazane.

CHMP je uzeo u obzir zabrinutost tih članova, ali se složio da je dokazana ukupna djelotvornost kombinacije u kratkoročnoj primjeni u trajanju od tri dana.

Klinička sigurnost

Paracetamol i ibuprofen dvije su analgetičke sastavnice s dugom poviješću kliničke primjene te su se obje pokazale kao sigurne i dobro podnošljive pri najvećim preporučenim dnevnim dozama. Jačine doza primijenjene u predloženoj fiksnoj kombinaciji doza u okviru su raspona preporučene doze, posebno u pogledu doze ibuprofena.

Klinička ispitivanja s fiksnom kombinacijom doza također nisu utvrdila nikakve druge nuspojave osim onih prisutnih pri samostalnoj primjeni paracetamola ili ibuprofena. Podnositelj zahtjeva također je naveo da periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) koja obuhvaćaju 89 milijuna tableta za tržišnu primjenu ne upućuju ni na kakve dodatne ili neočekivane rizike. PSUR-ovi bi

trebali neosporno obuhvaćati velik raspon dobnih skupina i primjena te biti utemeljeni na stvarnom tržišnom iskustvu. Stoga bi rizik produžene primjene fiksne kombinacije doza ili samostalne primjene paracetamola ili ibuprofena trebao imati sličan profil koristi i rizika.

Nadalje, u ispitivanju čija je populacija obuhvatila 1,2 milijuna bolesnika i čiji je cilj bio procijeniti i usporediti rizik konkretnih sigurnosnih ishoda u bolesnika kojima je propisana kombinacija ibuprofena i paracetamola s onim bolesnicima kojima je propisan samo ibuprofen ili samo paracetamol, zaključeno je da se poznati rizik ispitanih sigurnosnih ishoda ne mijenja kombiniranom primjenom ibuprofena i paracetamola u usporedbi s primjenom pojedinačnih sastavnica. Sigurnosni ishodi koji su bili predmet procjene jesu smetnje u gornjem dijelu probavnog sustava, infarkt miokarda, moždani udar, zatajenje bubrega (isključujući kronično), kongestivno zatajenje srca, namjerno ili slučajno predoziranje, suicidalno ponašanje i smrtnost. Kao zaključak, ispitani sigurnosni ishodi nepromijenjeni su pri kombiniranoj primjeni ibuprofena i paracetamola u usporedbi sa samostalnom primjenom ibuprofena ili paracetamola.

Važni sigurnosni rizici povezani s produženom primjenom paracetamola i ibuprofena dobro su poznati i obuhvaćaju hepatotoksičnost, peptičke ulkuse i gastrointestinalno krvarenje, nefrotoksičnost, srčane, kardiovaskularne i cerebrovaskularne učinke. Podnositelj zahtjeva dostavio je sveobuhvatni pregled sigurnosnih podataka iz podnesenih ispitivanja i ukupnih prikupljenih ispitnih podataka, uključujući izloženost fiksnoj kombinaciji kod starijih bolesnika. Podnositelj zahtjeva predstavio je strategiju pretraživanja literature. Na temelju kliničkih podataka koje je dostavio podnositelj zahtjeva nisu utvrđena nikakva sigurnosna pitanja. Pojavnost nuspojava očekivana je i najčešće se odnosi na gastrointestinalni trakt. Što je još važnije, to je u skladu s iskustvom nakon stavljanja kombinacije na tržište diljem svijeta i u zemljama EU-a. Kako si zajamčila potpunost sigurnosnih podataka, CHMP je posebno zatražio da, za posebne populacije bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, upozorenja u pogledu primjene paracetamola budu u skladu s upozorenjima navedenima u informacijama o lijeku za tu pojedinačnu sastavnicu.

Tijekom rasprave unutar CHMP-a, članovi su izrazili različita stajališta prvenstveno u pogledu mogućnosti povećanog rizika od rijetkih, ali ozbiljnih nuspojava uslijed predoziranja te u pogledu neizvjesnosti kod nekih populacija pacijenata da se očekivane koristi ne smatraju dostatnima za prihvaćanje tih povećanih rizika te da nisu podneseni nikakvi dokazi koji potkrepljuju potrebu za ovim lijekom ili njegovu preferiranu primjenu. CHMP je uzeo u obzir ove primjedbe.

CHMP je uzeo u obzir ove primjedbe, te je zaključio da je, s dodatnim izmjenama informacija o lijeku u pogledu ograničavanja primjene na najviše tri dana i osiguranim dodatnim podacima o posebnim populacijama, uključujući starije osobe, ukupna sigurnost fiksne kombinacije doza prihvatljiva pri primjeni za kratkoročno simptomatsko liječenje blage do umjerene boli.

Obrazloženje primjene omjera fiksne kombinacije doza

U svom obrazloženju podnositelj zahtjeva iznio je CHMP-u potrebu za fiksnom kombinacijom doza u kratkoročnom liječenju akutne boli.

Prvo, dvije djelatne tvari u fiksnoj kombinaciji doza potkrijepljene su opsežnim objavljenim i regulatornim dokazima i poviješću djelotvornosti i sigurnosti.

Drugo, omjer paracetamola i ibuprofena (3,3:1) od ključne je važnosti s obzirom na to da postoji izrazit zbirni učinak kod modela akutne i kronične boli, koji se gubi ako se taj omjer smanji. Ibuprofen je najsigurniji nesteroidni protuupalni lijek (NSAID) te je stoga najbolji izbor.

Treće, postoji medicinska potreba za novom fiksnom kombinacijom doza analgetika bez opioda za olakšanje akutne boli. Poznato je da u EU-u postoji znatna primjena raznih kombinacija opioda. U nizu izvješća dokazano je da dodatak kodeina u uobičajene neopioidne analgetike osigurava dodatno olakšanje boli nauštrb podnošljivosti, što dovodi u pitanje omjer koristi i rizika. Nadalje,

za kombinaciju ovih sastojaka nije zabilježeno međusobno ometanje njihovih pojedinačnih metaboličkih putova, s obzirom na to da djeluju kroz različite farmakološke putove.

Naposlijetku, u pogledu sigurnosti nema popratnih podataka za isključivanje kumulativnih nuspojava na gastričke erozije i krvarenje kada se paracetamol dodaje ibuprofenu u omjeru 3,3:1, a djelotvornost koju omogućuje fiksna kombinacija doza u odnosu na bilo koju od pojedinačnih sastavnica ne pokazuje smanjenu podnošljivost ili sigurnost.

Fiksnom kombinacijom doza izbjegava se potreba za prelaskom na opioide sa svim njihovim implikacijama u pogledu sigurnosti i rizika od razvoja ovisnosti. To je važno jer postoji sve veća zabrinutost u pogledu sigurnosnih pitanja povezanih s opioidima, kao što je kodein kada se primjenjuje kao dodatak paracetamolu. Predložena kombinacija stoga nudi alternativnu mogućnost liječenja u odnosu na takve kombinacije kojima su osnova opiodi. Važno je istaknuti da se zahtijeva indikacija za kratkoročno (trodnevno) izlaganje.

CHMP je prihvatio ovo opravdanje koje je podnio podnositelj zahtjeva u pogledu potrebe za fiksnom kombinacijom doza za liječenje akutne boli kao prihvatljivo iz nekoliko razloga.

Upravljanje rizikom

Lijek je već odobren za vrijeme prve i druge faze decentraliziranog postupka kao lijek koji se izdaje isključivo na recept u mnogim zemljama EU-a.

Svi rizici povezani s produženom primjenom utvrđeni su kao sigurnosna pitanja u postojećem planu upravljanja rizikom. Ti su rizici dobro poznati te se kontroliraju rutinskim farmakovigilancijskim praksama koje je odobrio CHMP.

CHMP je preporučio, a podnositelj zahtjeva prihvatio, kratkoročnu primjenu (najviše tri dana) ove fiksne kombinacije doza. Shodno tome, u informacije o lijeku sadržavaju upute u odjeljku o doziranju i načinu primjene i upozorenja u pogledu trajanja primjene.

Podnositelj zahtjeva istaknuo je da je produžena primjena koja prelazi preporučeno razdoblje od tri dana moguća samo prema uputama i pod strogim nadzorom zdravstvenog radnika koji bi trebao osigurati racionalnu i odgovornu primjenu lijeka i razmotriti koristi u odnosu na rizike, te pregledati bolesnika kako bi procijenio učinak, nuspojave i potrebu za nastavkom liječenja. S obzirom na to da je predložena fiksna kombinacija doza preporučena za primjenu u trajanju od najviše tri dana, mogućnost produžene primjene znatno je smanjena. Opsežno iskustvo nakon stavljanja lijeka na tržište u zemljama izvan EU-a upućuje na to da je mogućnost produžene primjene malo vjerojatna. Stoga takva mogućnost gotovo da nema učinka na status omjera koristi i rizika lijeka.

Zbog mogućnosti primjene lijeka bez nadzora zdravstvenih radnika dodatna mjera smanjenja rizika bila bi ograničenje veličine pakiranja kako se ne bi prekoračila najveća preporučena dnevna doza od 3 000 mg paracetamola / 900 mg ibuprofena (6 tableta) za najdulje trajanje od tri dana.

Plan upravljanja rizikom podnesen je u skladu s gore navedenim.

Procjena omjera koristi i rizika

Paracetamol i ibuprofen dvije su analgetičke sastavnice s dugom poviješću kliničke primjene te su se obje pokazale kao sigurne i dobro podnošljive pri najvećim preporučenim dnevnim dozama. Jačine doza primijenjene u predloženoj fiksnoj kombinaciji doza nalaze se u okviru raspona preporučene doze, posebno u pogledu doze ibuprofena.

Tijekom postupka revizije superiorna djelotvornost fiksne kombinacije doza uspoređena je sa svakom pojedinačnom sastavnicom. Podatci dobiveni iz ispitivanja AFT-MX-1 potkrijepljeni su velikim ispitivanjem djelotvornosti III. faze AFT-MX-6. Rezultati ispitivanja AFT-MX-6 u skladu su s rezultatima ispitivanja AFT-MX-1, što u stvari dodatno učvršćuje vjerodostojnost rezultata

ispitivanja AFT-MX-1. Unatoč nesustavnom izvještavanju o boli na temelju procjena VAS-a, trajanje boli za koje su ispitanici ocjenjivali svoju bol bilo je slično kod svih skupina, što je omogućilo standardiziranu usporedbu.

U pogledu sigurnosti fiksne kombinacije doza, na osnovi procjene podataka iz kliničkih ispitivanja kao i PSUR-ova te opsežnog pretraživanja objavljene literature zaključeno je da su poznati sigurnosni ishodi očekivani pri kombiniranoj primjeni ibuprofena i paracetamola u usporedbi sa samostalnom primjenom pojedinačnih sastavnica. Sigurnosni ishodi koji su bili predmet procjene jesu smetnje u gornjem dijelu probavnog sustava, infarkt miokarda, moždani udar, zatajenje bubrega (isključujući kronično), kongestivno zatajenje srca, namjerno ili slučajno predoziranje, suicidalno ponašanje i smrtnost. U usporedbi s prethodnim korisnicima, za većinu sigurnosnih ishoda sadašnji korisnici kombinacije paracetamola i ibuprofena imali su relativne ocjene između onih koje imaju sadašnji korisnici samo ibuprofena i samo paracetamola. Kao zaključak, čini se da se poznati rizik ispitanih sigurnosnih ishoda ne mijenja kombiniranom primjenom ibuprofena i paracetamola u usporedbi sa samostalnom primjenom paracetamola ili ibuprofena.

CHMP je procijenio dostupne podatke i dodatne potporne podatke iz literature u prilog primjeni ove kombinacije u kratkoročnom liječenju boli. U cjelini, podatci pokazuju da je primjena kombinacije paracetamola i ibuprofena u predmetnim dozama sigurna i učinkovita pri predviđenoj indikaciji, trajanju primjene i populaciji, uključujući starije osobe. Napose, kod kombinacije ne postoji rizik od zlouporabe ili pogrešne uporabe opioida. U nedostatku ove fiksne kombinacije doze radi brzog ublažavanja boli dolazi do primjene opioida. Primjena fiksne kombinacije daje bolesnicima i liječnicima dodatno vrijeme prije moguće primjene lijeka koji sadržava opioid.

CHMP je također preporučio kratkoročnu primjenu (najviše tri dana) ove fiksne kombinacije doza. Informacije o lijeku sadržavaju upute u odjeljku o doziranju i načinu primjene i upozorenja u pogledu trajanja primjene.

Ukupan omjer koristi i rizika

Nakon razmatranja svih podataka koje je dostavio podnositelj zahtjeva, CHMP je zaključio da je omjer koristi i rizika primjereno dokazan. Mišljenje je CHMP-a da se omjer koristi i rizika filmom obloženih tableta Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg i pridruženih imena s fiksnom kombinacijom doza može smatrati povoljnim ukoliko se upotrebljavaju u skladu s uvjetima iz informacija o lijeku.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio obavijest o arbitražnom postupku koji je pokrenula Ujedinjena Kraljevina u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ na temelju toga da su Francuska, Njemačka, Španjolska i Nizozemska smatrale da bi izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet predstavljalo potencijalan ozbiljan rizik za javno zdravlje.
- Odbor je pregledao sve podatke koje je dostavio podnositelj zahtjeva u prilog djelotvornosti filmom obloženih tableta Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg i pridruženih imena s fiksnom kombinacijom doza u kratkoročnom simptomatskom liječenju blage do umjerene boli.
- Mišljenje je Odbora da dostupni podatci idu u prilog djelotvornosti filmom obloženih tableta Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg i pridruženih imena s fiksnom kombinacijom doza u kratkoročnom simptomatskom liječenju blage do umjerene boli.

- Odbor je također smatrao da su primjerene informacije radi smanjenja bilo kakvog rizika od primjene izvan okvira preporučenog trajanja primjene od najviše 3 dana uključene u predložene informacije o lijeku, kao i u ažurirani plan upravljanja rizikom u tom smislu. Osim toga, proširene su sigurnosne informacije o posebnim populacijama, uključujući starije osobe i bolesnike s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, da bi se dala upozorenja u pogledu primjene pojedinačnih sastavnica.
- Odbor je većinom glasova zaključio da je omjer koristi i rizika ovog lijeka u kratkoročnom simptomatskom liječenju blagog do umjerenog bola povoljan.

Uzevši u obzir navedeno, CHMP je većinom glasova preporučio davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, za koje su sažetak opisa svojstava lijeka, etiketa i uputa o lijeku izmijenjeni sukladno konačnoj verziji usuglašenoj tijekom postupka koordinacijske grupe kako je navedeno u Prilogu III. za filmom obložene tablete Paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg i pridružena imena s fiksnom kombinacijom doza. (vidi Prilog I.)